

Anexa I

**Lista cu denumirile, forma farmaceutică, concentrațiile
medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, calea
de administrare, solicitanții și deținătorii autorizațiilor de
punere pe piață din statele membre**

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Austria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozină bazăică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Austria	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET	Tilozină bazăică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Tylan 200 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tilozină bazăică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Austria	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozină bazăică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Austria	Vetoquinol Österreich GmbH Gußhausstraße 14/5 1040 Vienna Austria	Tylucyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tilozină bazăică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Belgia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tilozină bazăică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Belgia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Belgia	Eli Lilly Benelux NV Division Elanco Animal Health Markiesstraat 1 B-1000 Brussel Belgium	Tylan 200	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Belgia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Belgia	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Bulgaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	PHARMASIN 50 solution for injection	Tilozină bazică	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Bulgaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -50 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tilozină bazică	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Bulgaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Bulgaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Bulgaria	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Bulgaria	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Croația	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet, 200 mg/ml, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Croația	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl, 200 mg/mL, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Cipru	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilosin 200 mg/ml Solution for Injection for pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Cipru	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και χοίρους	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Republica Cehă	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet, 200mg/ml, Injekční roztok pro skot a prasata	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Republica Cehă	Vétoquinol s. r. o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	Tylucyl 200 mg/ml injekční roztok pro skot a prasata	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Danemarca	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Danemarca	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	TILJET	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Danemarca	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet.	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Danemarca	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Tylamasin	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Danemarca	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 2100 København Ø Denmark	Tylucyl	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Estonia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Estonia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Estonia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Finlanda	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Finlanda	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan vet	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Franța	Aniserve GmbH Geyerspergerstr. 27 80689 Munchen Germany	TYLOVECTIN 200 SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Franța	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Franța	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Franța	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Franța	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Franța	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution injectable pour bovis ovins caprins et porcins	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Franța	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Franța	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Germania	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Tylobel 25%	Tilozină bazică	250 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Germania	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Germania	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Germania	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goates	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Germania	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Germania	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Tylan 200	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Germania	Selectavet Dr. Otto Fischer Am Kögelberg 5 D-83629 Weyarn/Holzolling Germany	Tylosel-200	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Germania	Vetoquinol GmbH Reichenbachstr. 1 D-85737 Ismaning Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Grecia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Grecia	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455 Alimos Greece	Tiljet	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Grecia	Eli Lilly Regional Operations GmbH, Elanco Animal Health, Kölblgasse 8 – 10, 1030 Vienna, Austria	Tylan 200	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Grecia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Grecia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Ungaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Ungaria	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest Hungary	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Ungaria	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Ungaria	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Irlanda	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Irlanda	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Irlanda	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Irlanda	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Irlanda	Vetoquinol Ireland Limited First Floor, Segrave House 19-20 Earlsfort Terrace Dublin 2 Ireland	Tylucyl 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Italia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Italia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 20, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini, cani.	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Italia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Italia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ierland	Bilovet 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Italia	Eli Lilly Italia SpA Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino - FI Italy	TYLAN® 200, 200 mg/ml soluzione iniettabile, per bovini e suini.	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Italia	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	SUPRATIL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Italia	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	VETIL, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini e cani	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Italia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Italia	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Letonia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tylosine Ceva 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Letonia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, aitām, kazām un cūkām	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Letonia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Lituania	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tilject 200 mg/ml injeccinis tirpals galvijams ir kiaulēms.	Tilozinā bazicā	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Lituania	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injeccinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tilozinā bazicā	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Lituania	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injeccinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šūnims ir katēms	Tilozinā bazicā	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Lituania	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml injeccinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Tilozinā bazicā	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Luxemburg	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tilozinā bazicā	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Luxemburg	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tilozinā bazicā	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Luxemburg	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Luxemburg	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Țările de Jos	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 mg oplossing voor injectie voor runderen, geitenen varkens	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Țările de Jos	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Țările de Jos	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200 injectie oplossing voor injectie voor rund, kalf en varken	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Țările de Jos	Floris Veterinaire Produkten B.V. Kempenslandstraat 33-35 5262 GK Vught The Netherlands	Tylosine 20% P.I.	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Țările de Jos	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Țările de Jos	Vetoquinol B.V. Postbus 3191 Hertogenbosch 5232 DD's Hertogenbosch The Netherlands	Tylucyl 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens.	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Norvegia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Polonia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Polonia	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a 03-715 Warsaw Poland	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Polonia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Polonia	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 200	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Polonia	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 50	Tilozină bazică	50mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Polonia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Polonia	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Portugalia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Portugalia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Portugalia	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	JECTYL 200 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e cães	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Portugalia	Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fração A/D 1500-392 Lisboa Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Portugalia	Vétoquinol, Unipessoal Lda. Rua Consigliéri Pedroso, 123- Edifício H 2730-056 Barcarena Portugal	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
România	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
România	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
România	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
România	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Republica Slovacă	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Republica Slovacă	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Republica Slovacă	Vétoquinol s.r.o Zámečnická 411 288 02 Nymburg Česká Republika	TYLUCIL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Slovenia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Slovenia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tilozină bazăică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Spania	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tilozină bazăică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Spania	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilozină bazăică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Spania	Ceva Salud Animal, S.A. Avinguda Diagonal, 609 - 615 08028 Barcelona Spain	TYLJET 200 MG/ML SOLUTION FOR INJECTION FOR CATTLE AND PIGS	Tilozină bazăică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Spania	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	TRELACON 200.000 UI/ml SOLUCION INYECTABLE	Tilozină bazăică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Spania	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilozină bazăică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Spania	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	TILOSINA 200 mg/ml GANADEXIL solucion inyectable	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Spania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TILOSIVEN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Spania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TISERGEN 200 mg/ml	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Spania	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	TILOSUL	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Spania	Mevet Polígono Ind El Segre Avenida de la Industria, Parc 410 25191 Lleida, Lérida Spain	TILOVALL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Spania	Vetoquinol Especialidades Veterinarias S.A. Carreta de Fuencarral, 24 Edificio Europa I 28108 Madrid Spain	TYLUCYL 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y CERDOS	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Suedia	Ceva Animal Health AB Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sweden	TILJET	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Suedia	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Suedia	Vetoquinol Scandinavia AB Torgattan 2 26521 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Regatul Unit	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 Solution for Injection for Cattle, Goats and Pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Regatul Unit	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Regatul Unit	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Regatul Unit	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Regatul Unit	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL UK	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Regatul Unit	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilozină bazică	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului

Rezumat general al evaluării științifice a medicamentelor de uz veterinar care conțin tilozină bazică (ca substanță activă unică) prezentate sub formă de soluții injectabile pentru administrare intramusculară la porcine (vezi Anexa I)

1. Introducere

Tilozina este un antibiotic macrolid produs de *Streptomyces fradiae*. Este activ în special împotriva bacteriilor gram-pozitive și micoplasmelor. Nu are efect împotriva *Enterobacteriaceae*. Tilozina și sărurile ei fosfat și tartrat se utilizează în medicamente de uz veterinar pentru tratamentul afecțiunilor cauzate de organisme sensibile. Se poate administra pe cale orală sau parenterală. Macrolidele sunt clasificate ca agenți antimicrobieni de importanță critică atât în medicina umană, cât și în cea veterinară; tilozina nu se utilizează însă în medicina umană.

Au fost depuse cereri în temeiul articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, și anume o cerere de autorizare de comercializare a unui medicament generic prin procedura descentralizată, pentru două medicamente de uz veterinar, statul membru de referință fiind Franța (FR/V/0325/001/DC și FR/V/0326/001/DC). Medicamentul de referință este Tylan 200 soluție injectabilă, care este autorizat în diferite state membre. În cursul procedurilor de autorizare descentralizată, s-a observat că în Uniunea Europeană există două perioade diferite de așteptare aprobate pentru porcine pentru „Tylan 200 soluție injectabilă”, în intervalul de la 5 la 46 de zile. De asemenea, s-a observat că în anumite state membre, volumul de injecție este limitat, iar în altele nu. De asemenea, posologia diferitelor medicamente variază de la 10 la 20 mg/kilocorp pe zi pe cale intramusculară, administrată pe o perioadă de 3 până la 5 zile. Majoritatea medicamentelor (124 din 132) trebuie administrate la doza de 10 mg/kilocorp pe zi. Pentru patru medicamente, posologia recomandată este de 20 mg/kilocorp pe zi, iar pentru celelalte patru medicamente, este de 10 mg/kilocorp de două ori pe zi.

Franța a considerat necesar să transmită chestiunea către CVMP, în interesul protecției siguranței consumatorului din Uniune, și a solicitat Comitetului să reevalueze toate datele disponibile privind depleția reziduurilor și să recomande o perioadă de așteptare pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin tilozină bazică (ca substanță activă unică) prezentate sub formă de soluții injectabile pentru administrare intramusculară la porcine.

2. Discutarea datelor disponibile

Compoziția calitativă și cantitativă

Au fost primite informații privind compoziția medicamentelor vizate (n=132). Pentru 127 de medicamente, concentrația tilozinei este de 200 mg tilozină bazică/ml. Pentru patru medicamente, concentrația este de 50 mg tilozină bazică/ml, iar pentru un medicament este de 250 mg tilozină bazică/ml.

Indiferent de concentrația tilozinei, formularea tuturor medicamentelor vizate este foarte asemănătoare. Toate formulările au ca excipienți principali propilenglicol și apă și alcool benzilic și/sau etanol drept conservanți, care sunt prezenți în medicament în concentrații foarte mici. Propilenglicolul este prezent în diferite concentrații, dar într-un interval care nu este preconizat a avea o influență semnificativă asupra viscozității medicamentului și, în consecință, asupra absorbției substanței active. Indiferent de concentrația propilenglicolului sau tipul de conservant, toate medicamentele au valori țintă similare ale pH-ului, iar densitatea medicamentelor este foarte apropiată de cea a apei. Prin urmare, se preconizează că toate formulările manifestă același comportament în ceea ce privește absorbția la locul injectării.

Depleția reziduurilor la carne și organe de porc

Sunt disponibile șapte studii privind reziduurile, efectuate la porcine, care au utilizat soluție injectabilă administrată pe cale intramusculară. Șase studii au fost efectuate cu Tylan 200 mg/ml, Tisergen 200 mg/ml, Bilosin 200 mg/ml sau Tilosina 200 mg/ml. În cazul unui studiu nu se cunoaște formularea medicamentului.

Sunt disponibile două studii privind depleția reziduurilor, efectuate în conformitate cu buna practică de laborator (BPL). Unul dintre studii a fost efectuat în 1990, cu medicamentul Tylan 200 mg/ml soluție injectabilă. Greutatea porcilor tratați a variat între 19 și 26 kg. Au fost tratate grupuri de câte 6 animale cu doza de 10 mg/kilocorp o dată pe zi timp de 5 zile, cu volum maxim de injecție de 1,3 ml. Animalele au fost sacrificate la 6 ore și în zilele 3, 7, 14 și 28 după tratament. Rinichii, ficatul, pielea + grăsimea, mușchiul și locul injectării (probă de 200 g din aria centrală) au fost analizate utilizând o metodă HPLC-UV pentru tilozină reziduală, cu limita de cuantificare de 50 µg/kg [adică jumătate din limita maximă de reziduuri (LMR) de 100 µg/kg]. După 3 zile, tilozina a fost detectată numai la locul injectării. La 7 zile de la ultima injecție, reziduurile din toate probele de la locul injectării au fost sub LMR. Pe baza acestui studiu, perioada de așteptare care poate fi stabilită pentru o posologie de 10 mg/kilocorp pe zi timp de 5 zile consecutive și calculată pe baza metodei „alternative” pentru determinarea perioadei de așteptare, în conformitate cu îndrumarea CVMP privind strategia de armonizare a perioadelor de așteptare (EMEA/CVMP/036/95)¹, cu o marjă de siguranță de 30%, este de 10 zile. Volumul maxim de injecție testat în acest studiu (1,3 ml) este, totuși, mai mic decât volumul recomandat, deoarece animalele din acest studiu au avut o greutate mică (VICH GL 48 recomandă ca porcii să aibă o greutate de 40-80 kg). Prin urmare, dacă acest studiu ar fi extrapolat la porci mai mari (porci pentru îngrășat sau scroafe), doza totală ar trebui divizată în mai multe injecții, ceea ce nu se consideră a fi o opțiune fezabilă. De aceea, se consideră că acest studiu nu poate fi folosit pentru a determina perioada de așteptare în cazul porcilor pentru medicamentele vizate în această procedură de sesizare.

Celălalt studiu conform cu BPL a fost efectuat în 2010 cu medicamentul Tisergen 200 mg/ml. În linii mari, studiul a fost efectuat în conformitate cu standardele actuale. Unele dintre probele de la locul injectării prelevate de la porcii tratați au fost însă sub greutatea recomandată de ghidul CVMP de 500 g ± 20% pentru proba din aria centrală și respectiv 300 g ± 20% (EMEA/CVMP/542/03)², și au variat între 366-440 g (proba din aria centrală) și 215-288 g (proba din jurul locului injectării). pH-ul medicamentului de test (din certificatul de analiză) a fost puțin mai acid decât cel pentru Tisergen 200 raportat în specificațiile produsului pentru produsul finit, dar CVMP a considerat că mica variație a pH-ului nu influențează rezultatele obținute pentru depleția reziduurilor. Greutatea porcilor folosiți în studiu a variat între 45,08 și 54,56 kg (conform recomandării VICH GL 48). Au fost tratate grupuri de câte 6 animale cu o doză de 20 mg/kilocorp o dată pe zi timp de 5 zile, cu un volum maxim de injecție de 5,5 ml. Animalele au fost sacrificate în zilele 7, 12, 17, 22 și 27 după tratament. Rinichii, ficatul, pielea + grăsimea, mușchiul și locul injectării (probe din aria centrală și din jurul locului injectării) au fost analizate prin metoda HPLC-UV validată pentru tilozina A, reziduul marcator, cu o limită de cuantificare de 50 µg/kg (jumătate din valoarea LMR). Nivelurile cuantificabile ale tilozinei A au fost măsurate în probele din primele două momente de sacrificare (7 zile și 12 zile după tratament). În mușchi, ficat, rinichi și piele + grăsime, concentrațiile de tilozină A au fost sub LMR (100 µg/kg) pentru toate momentele. La locul injectării, concentrațiile de tilozină A au fost peste limita de cuantificare în 5 probe din 6 și peste LMR la două din 6 animale în ziua 7 după tratament. În ziua 12 după tratament, o singură probă era peste limita de cuantificare. Prin urmare, perioada de așteptare care poate fi derivată din datele obținute în acest studiu, pe baza unei posologii de 20 mg/kilocorp pe zi timp de 5

¹ Îndrumarea CVMP privind strategia de armonizare a perioadelor de așteptare (EMEA/CVMP/036/95) – [link](#)

² Ghidul CVMP privind reziduurile de la locul injectării (EMEA/CVMP/542/03-FINAL) – [link](#)

zile consecutive și calculată pe baza metodei „alternative” cu o marjă de siguranță de 30% (luând în considerare proba peste LoQ din ziua 12), este de 16 zile, cu un volum de injecție limitat la 5 ml.

Un al treilea studiu, neconform cu BPL, a fost efectuat în 1992, cu medicamentul Bilosin 200 mg/ml soluție injectabilă. Designul acestui studiu nu este în conformitate cu standardele actuale. Greutatea porcilor folosiți pentru studiu a variat între 64 și 77 kg. Au fost tratate grupuri de câte 4 animale cu o doză de 5 ml de medicament per animal, adică 12,5 – 15,6 mg/kg o dată la 12 ore timp de 3 zile, și sacrificate în zilele 7, 14 și 21 după tratament. Rinichii, ficatul, mușchiul și locul injectării au fost analizate printr-o metodă microbiologică parțial validată pentru tilozină, cu limita de detecție de 200 µg/kg (adică de două ori LMR). În mușchi și rinichi, toate concentrațiile tilozinei au fost sub limita de detecție pentru toate momentele. La locul injectării, concentrațiile tilozinei au fost mai mari decât limita de detecție și LMR la două animale în ziua 7 după tratament, apoi au scăzut sub limita de detecție în zilele 14 și 21. În ficat, concentrațiile tilozinei au fost mai mari decât limita de detecție și LMR la toate animalele la 7 zile după tratament și la trei animale în ziua 14 după tratament (între 210 și 320 µg/kg), apoi au scăzut sub limita de detecție în ziua 21. Rezultatele obținute în acest studiu sunt greu de interpretat, deoarece nu se poate estima ce procent din concentrația tilozinei detectate prin această metodă este tilozină A (deoarece reziduul marcator pentru LMR este tilozina A). Metabolizarea hepatică este importantă și este probabil ca procentul de tilozină A să scadă față de cel al medicamentului inițial. De exemplu, datele obținute la viței arată că la 4 ore după administrarea intramusculară, tilozina A reprezintă 36,7%, 31% și 70% din reziduurile microbiologice prezente în rinichi, ficat și respectiv mușchi, dar nu sunt disponibile informații privind locul injectării (EMA, 1997)³. CVMP consideră că pe baza acestui studiu nu se poate stabili o perioadă de așteptare fiabilă, din cauza deficiențelor menționate mai sus, dar în mod special din cauza utilizării metodei microbiologice pentru detectarea tilozinei reziduale și a limitei de detecție mari asociate care este peste LMR.

Două studii privitoare la reziduuri, neconforme cu BPL, au fost efectuate la porci în 1993, cu medicamentul Bilosin 200 mg/ml soluție injectabilă. Designul acestor studii nu este conform cu standardele actuale. Greutatea porcilor folosiți în studiu a variat între 63,50 și 82,55 kg. Au fost tratate grupuri de câte 4 animale cu o doză de 5 ml de medicament per animal, adică 12,1 – 15,7 mg/kg de două ori pe zi timp de 3 zile, și sacrificate în zilele 21, 28 și 35 după tratament. Rinichii, ficatul, grăsimea, pielea, mușchiul și locul injectării (nu sunt disponibile informații despre proba de la locul injectării) au fost analizate printr-o metodă microbiologică parțial validată pentru tilozină, cu o limită de cuantificare de 100 µg/kg (egală cu LMR). În mușchi, grăsime, piele, rinichi și la locul injectării, toate concentrațiile tilozinei au fost sub limita de cuantificare (100 µg/kg) în zilele 21, 28 și 35. În ficat, concentrațiile tilozinei au fost mai mari decât LMR în zilele 21 și 28 după ultima doză și au scăzut sub LMR în ziua 35. Ca și în studiul anterior, rezultatele acestor două studii neconforme cu BPL sunt greu de interpretat și de utilizat în scopul stabilirii perioadelor de așteptare, cu precădere deoarece această metodă nu poate estima ce procent din concentrația tilozinei detectate prin această metodă microbiologică corespunde cu tilozina A. În consecință, CVMP consideră că nu se poate stabili o perioadă de așteptare pe baza acestui studiu din cauza numeroaselor deficiențe ale studiului (în special utilizarea metodei microbiologice).

Este disponibil un studiu suplimentar, validat științific, publicat de Prats *et al.* în 2002⁴, privind Tilosina 200 mg/ml. Publicația nu conține informații despre statutul BPL al studiului, iar designul studiului nu este în conformitate cu standardele actuale. Greutatea porcilor a variat între 28 și 32 kg. Au fost tratate grupuri de câte 4 animale cu o doză de 10 mg/kg o dată pe zi timp de 5 zile și sacrificate în zilele 3, 7, 10 și 14 după tratament. Rinichii, ficatul, pielea + grăsimea și locul injectării (probă de 250 g din aria centrală) au fost analizate utilizând o metodă HPLC-UV validată pentru tilozina A,

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tylosin-summary-report-3-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

⁴ Prats C., El Korch G., Francesch R., Arboix M. and Perez B. (2002). Tylosin depletion from edible pig tissues. Res. Vet. Sci. 73, 323-325.

reziduul marcator, cu o limită de cuantificare de 50 µg/kg. În ziua 10 și ziua 14 după tratament, toate probele au fost sub limita de cuantificare. În ficat, concentrațiile de tilozină A au fost sub LMR (100 µg/kg) pentru toate momentele. În mușchi, o probă a fost egală cu LMR în ziua 7 după tratament. În rinichi și piele + grăsime, o probă era peste LMR în ziua 3 și ziua 7 după tratament. La locul injectării, concentrațiile de tilozină A erau peste LMR în toate probele din ziua 3 și ziua 7 după ultima doză. Volumul maxim de injecție a fost estimat a fi sub 1,6 ml, luând în considerare greutatea animalelor testate. Perioada de așteptare care poate fi derivată din acest set de date, pe baza metodei alternative cu o marjă de siguranță de 30% și asociată cu o doză de 10 mg/kg pe zi timp de 5 zile consecutive, este de 13 zile, cu un volum de injecție limitat la 1,6 ml. Prin urmare, dacă acest studiu ar fi extrapolat la porci mai mari (porci pentru îngrășat sau scroafe), doza totală ar trebui divizată în mai multe injecții, ceea ce nu se consideră a fi o opțiune fezabilă. Din acest motiv, se consideră că acest studiu nu poate fi folosit pentru a determina o perioadă de așteptare în cazul porcilor pentru medicamentele vizate în această procedură de sesizare.

Un studiu suplimentar privind reziduurile la porci, validat științific (Moats *et al.* 1985⁵), a fost efectuat cu un medicament pe bază de tilozină pentru care nu există informații referitoare la formulare. Designul studiului nu este în conformitate cu standardele actuale. Greutatea porcilor tratați a variat între 80 și 110 kg. Au fost tratate grupuri de câte 3 animale cu o doză unică de 8,8 mg tilozină/kilocorp și sacrificate la 4 ore și în zilele 1, 2, 4 și 8 după tratament. Rinichii, ficatul, mușchiul și locul injectării (nu sunt disponibile informații despre proba de la locul injectării) au fost analizate la două luni după experiment (nu sunt disponibile informații despre condițiile de depozitare și stabilitatea tilozinei), printr-o metodă HPLC-UV pentru tilozină cu o limită de detecție sub 100 µg/kg, și, de asemenea, printr-o metodă microbiologică pentru tilozină, cu o limită de detecție de aproximativ 500 µg/kg, pentru care nu sunt disponibile date privind validarea. În mușchi, ficat și rinichi, niciuna din metodele analitice nu a detectat concentrația tilozinei la 24 de ore de la tratament. La locul injectării, niciuna din metodele analitice nu a detectat concentrația tilozinei la 48 de ore de la tratament. Din cauza numărului de deficiențe identificate, CVMP nu a putut stabili o perioadă de așteptare pe baza acestui studiu. Se observă însă că, în comparație cu alte studii raportate, se constată concentrații sub LMR pentru toate reziduurile la doar 48 de ore de la tratament. Însă, în lipsă de informații cu privire la stabilitatea probelor pe perioada de depozitare, acest rezultat este extrem de discutabil.

Un studiu suplimentar privind reziduurile, efectuat cu Tylan 200, este prezentat într-unul din rapoartele Comitetului mixt FAO/OMS de experți pentru aditivi alimentari (1991)⁶. Acest studiu a fost depus împreună cu cererea inițială de autorizație de comercializare pentru Tylan 200 în Franța. Designul studiului nu este în conformitate cu standardele actuale. Greutatea porcilor tratați a fost de aproximativ 120 kg. Au fost tratate grupuri de câte 3 animale cu o doză de 8,8 mg/kg de două ori pe zi, timp de 3 zile, cu un volum maxim de injecție de 5 ml, și sacrificate în zilele 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28 și 35 după tratament. Rinichii, ficatul și locul injectării (probă din aria centrală: 100-110 g) au fost analizate printr-o metodă microbiologică pentru tilozină, cu o limită de cuantificare de 100 µg/kg, egală cu LMR, pentru care nu sunt disponibile date de validare. Reziduurile au persistat cel mai mult timp la locul injectării și au rămas peste LMR în ziua 21 după tratament la un animal din 3. În ziua 28 după tratament, reziduurile din probele de la locul injectării au scăzut sub limita de cuantificare de 100 µg/kg. De remarcat că reziduurile din celelalte țesuturi din care s-au prelevat probe (rinichi și ficat) au fost sub LMR-urile respective în cel mult 14 zile de la tratament. Nu se poate trage nicio concluzie pe baza acestui studiu, din cauza raportării defectuoase și a faptului că se bazează pe o metodă

⁵ Moats, W. A., Harris, E. W., and Steele, N. C. (1985), J. Assoc. Off. Anal. Chem., Comparison of liquid chromatographic and bioassay procedures for determining depletion of intramuscularly injected tylosin. 68, 413.

⁶ JECFA (1991). Tylosin. In: Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/4, Monographs prepared by the thirty-eight meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome 22-31 January 1991, FAO, Rome 1991, 109-127.

microbiologică ce nu poate estima ce procent din concentrația tilozinei detectate corespunde cu tilozina A.

Discuție

Sunt 132 de medicamente care intră sub incidența acestei proceduri de sesizare. Formularea a tuturor medicamentelor vizate este foarte asemănătoare, cu diferențe minore în concentrația excipienților utilizați și a substanței active tilozină. S-a considerat că diferențele minore dintre concentrațiile acelorași excipienți nu au influență asupra depleției reziduurilor de la locul injectării. Având în vedere similaritatea formulărilor tuturor medicamentelor incluse în sesizare și având în vedere că diferențele minore din concentrația tilozinei și excipienților nu vor afecta depleția reziduurilor în țesuturile porcinelor, CVMP este de părere că datele fiabile din cele mai robuste studii pot fi folosite pentru a stabili perioadele de așteptare pentru toate medicamentele incluse în această procedură de sesizare.

CVMP a avut la dispoziție șapte studii privind reziduurile, efectuate la porcine. De asemenea, pe baza datelor din toate studiile disponibile privind depleția reziduurilor, Comitetul a concluzionat că locul injectării este țesutul determinant pentru reziduuri. Din toate cele șapte studii disponibile, CVMP concluzionează că studiul cu medicamentul Tisergen 200 mg/ml, conform cu BPL și proiectat în conformitate cu standardele actuale, este cel mai fiabil studiu disponibil și poate fi utilizat pentru a stabili perioada de așteptare în cazul porcinelor pentru toate produsele vizate (indiferent de faptul că pH-ul medicamentului utilizat pentru acest studiu a fost mai acid decât pH-ul raportat în specificațiile produsului). În acest studiu, datele demonstrează că în ziua 12 după tratament, o singură probă a fost peste limita de cuantificare de 50 µg/kg și sub LMR (100 µg/kg). Un factor de siguranță suplimentar de 30% a fost adăugat folosind metoda „alternativă”, determinând o perioadă de așteptare de 16 zile.

Pe baza rezultatelor din studiul privind depleția reziduurilor efectuat cu medicamentul Tisergen 200 mg/ml la porcine, Comitetul concluzionează că o perioadă de așteptare de 16 zile, cu o limitare a volumului de injecție la 5 ml, trebuie aplicată pentru toate medicamentele incluse în această procedură de sesizare care conțin tilozină în concentrație de până la 200 mg tilozină bazică la ml. Pentru medicamentul de uz veterinar Tylobel 25%, care conține 250 mg tilozină bazică la ml (deținătorul autorizației de comercializare: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), Comitetul consideră că totalul cantității de tilozină injectabilă care trebuie administrată trebuie să fie egal cu cantitatea totală din celălalt studiu privind depleția reziduurilor, efectuat cu medicamentul Tisergen 200 mg/ml, pe baza căruia se stabilește perioada de așteptare pentru toate medicamentele vizate. Având în vedere că în studiul cu medicamentul Tisergen 200 mg/ml, concentrația maximă de tilozină injectată a fost de 1 g (5 ml * 200 mg/ml), volumul maxim de injecție pentru Tylobel 25% trebuie limitat la 4 ml. În acest caz, un factor de siguranță suplimentar de 10% este considerat adecvat pentru a lua în calcul orice incertitudini cu privire la influența unui volum mai mic de injecție asupra ratei de absorbție a tilozinei la locul injectării. Prin urmare, perioada de așteptare pentru Tylobel 25% (titularul autorizației de comercializare: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) trebuie să fie de 18 zile, cu o limită a volumului de injecție de 4 ml.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

CVMP a primit solicitarea de a reevalua toate datele disponibile privind depleția reziduurilor pentru medicamentele de uz veterinar care conțin tilozină bazică, prezentate sub formă de soluție injectabilă pentru administrare intramusculară la porcine, și să recomande perioade de așteptare pentru carnea provenită de la porcinele tratate.

Evaluarea beneficiului

Deși eficacitatea la porcine a medicamentelor vizate nu a fost evaluată în mod specific în cadrul acestei sesizări, medicamentele evaluate sunt considerate eficace în tratamentul afecțiunilor cauzate la porcine de organisme sensibile.

Evaluarea riscului

Calitatea, siguranța animalului țință, siguranța utilizatorului și riscul de mediu asociate medicamentelor de uz veterinar vizate nu au fost evaluate în această procedură de sesizare.

A fost identificat un risc cu privire la durata perioadelor de așteptare autorizate pentru porcine (carne și organe), care pentru unele medicamente s-ar putea să fie insuficientă pentru scăderea reziduurilor de tilozină sub limitele maxime autorizate în toate țesuturile comestibile până la sfârșitul perioadei de așteptare, reprezentând astfel un risc pentru consumatorii de carne și organe de la porcine tratate cu medicamentele respective.

Pe baza unui studiu brevetat privind depleția reziduurilor în țesuturile porcinelor, o perioadă de așteptare pentru carne și organe de porc de 16 zile, cu o limită a volumului de injecție de 5 ml, poate fi stabilită pentru toate medicamentele, cu excepția Tylobel 25% (deținătorul autorizației de comercializare: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) pentru care se menține o perioadă de așteptare de 18 zile, cu o limită a volumului de injecție de 4 ml. Extrapolarea datelor s-a făcut pe baza compoziției excipienților din medicamentele vizate.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Pentru a se asigura siguranța consumatorilor de alimente și produse alimentare obținute de la animalele tratate cu medicamente care conțin tilozină, Comisia Europeană a stabilit limite maxime de reziduuri pentru tilozină în țesuturile comestibile ale porcinelor. Pentru a permite depleția reziduurilor derivate din tilozină sub LMR, trebuie să treacă suficient timp între tratament și sacrificare.

Comitetul a considerat că pentru medicamentele vizate, diferențele de concentrație nu vor duce la viteze de absorbție diferite de la locul injectării.

Un studiu fiabil privind depleția reziduurilor, conform cu BPL, a fost furnizat de unul dintre deținătorii autorizației de comercializare implicați în procedură, iar datele au susținut recomandarea pentru o perioadă de așteptare de 16 zile pentru carne și organe în cazul a 131 de medicamente vizate, și anume pentru medicamentele care conțin 50 mg/ml tilozină și 200 mg/ml tilozină sub formă de soluție injectabilă pentru administrare intramusculară la porcine, cu limitarea volumului de injecție la 5 ml, și o perioadă de așteptare de 18 zile pentru carne și organe în cazul unui medicament vizat [Tylobel 25% (deținătorul autorizației de comercializare: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)], cu o limitare a volumului de injecție de 4 ml. În cazul celui din urmă, un factor de siguranță suplimentar de 10% se adăugă pentru a lua în calcul concentrația mai mare a tilozinei și, în consecință, orice incertitudini cu privire la influența unui volum mai mic de injecție asupra ratei de absorbție a tilozinei la locul injectării.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

Având în vedere motivele sesizării și datele disponibile, CVMP a concluzionat că pentru 131 de medicamente vizate, listate în Anexa I, perioadele de așteptare pentru carnea și organele provenite de la porcii tratați trebuie modificată la 16 zile, iar volumul de injecție trebuie limitat la 5 ml. Pentru un medicament vizat [Tylobel 25% (deținătorul autorizației de comercializare: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)], perioada de așteptare trebuie modificată la 18 zile, iar volumul de injecție trebuie limitat la 4 ml.

Pentru toate medicamentele de uz veterinar vizate, raportul general beneficiu-risc rămâne pozitiv sub rezerva modificărilor recomandate în informațiile referitoare la medicament (vezi Anexa III).

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului

Întrucât

- din datele furnizate, formulările medicamentelor vizate sunt similare, permițând utilizarea datelor obținute într-un studiu fiabil privind reziduurile de tilozină la porcine, în scopul utilizării pentru stabilirea perioadelor de așteptare pentru medicamentele vizate;
- a fost furnizat un studiu privind reziduurile, conform cu BPL, efectuat cu tilozină sub formă de soluție injectabilă pentru administrare intramusculară la porcine, pe baza căruia pot fi stabilite perioadele de așteptare pentru carnea și organele provenite de la porcii tratați pentru toate medicamentele vizate, listate în Anexa I. Perioadele de așteptare au fost considerate adecvate pentru a asigura siguranța consumatorilor atunci când volumul de injecție este restricționat;
- pe baza datelor privind depleția reziduurilor la porcine, CVMP a considerat că perioadele de așteptare pentru tilozină pentru carnea și organele provenite de la porcinele tratate trebuie modificate pentru a se garanta siguranța consumatorului, după cum se menționează în Anexa III;
- CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc rămâne pozitiv pentru medicamentele din cadrul acestei proceduri (Anexa I), sub rezerva introducerii modificărilor în informațiile referitoare la medicament;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de comercializare a medicamentelor de uz veterinar care conțin tilozină bazică (ca substanță activă unică) prezentate sub formă de soluții injectabile pentru administrare intramusculară la porcine (vezi Anexa I) în vederea modificării rezumatelor caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectelor în conformitate cu modificările recomandate pentru informațiile referitoare la medicament stabilite în Anexa III.

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

A. Pentru Tylobel 25%, listat în Anexa I (Detinătorul autorizației de comercializare: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 4 ml per zonă de injectare.

4.11 Timp (timpi) de așteptare

Porci:

Carne și organe: 18 zile.

Etichetare

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Porci:

Carne și organe: 18 zile.

Prospect

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 4 ml per zonă de injectare.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Porci:

Carne și organe: 18 zile.

B. Pentru toate celelalte medicamente listate în Anexa I

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 5 ml per zonă de injectare.

4.11 Timp (timpi) de așteptare

Porci:

Carne și organe: 16 zile.

Etichetare

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Porci:

Carne și organe: 16 zile.

Prospect

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

În cazul porcinelor, nu administrați mai mult de 5 ml per zonă de injectare.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Porci:

Carne și organe: 16 zile