

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 punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Austria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, câini, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Austria	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tilozină	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Pisici, bovine, câini, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, câini, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tilozină	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Pisici, bovine, câini, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Bulgaria	CEVA Santé Animale	Tiljet 200 mg/ml	Tilozină	200	Soluție	Bovine,	Ovine:

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
	10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat		mg/ml	injectabilă	caprine, porcine, ovine	Cale intramusculară
Danemarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Danemarca	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Danemarca	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Estonia	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Franța	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Franța	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Ovine	Ovine: Cale intramusculară
Franța	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine,	Ovine: Cale intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
	Belgium	BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS				ovine	
Franța	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Ovine	Ovine: Cale intramusculară
Franța	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Germania	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Germania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Germania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Grecia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Grecia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tartrat de tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Grecia	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Grecia	A. Nikolakopoulos S.A.	Tilocen	Tartrat de	200	Soluție	Bovine,	Ovine:

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
	115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece		tilozină	mg/ml	injectabilă	ovine, porcine, câini, pisici	Cale intramusculară
Grecia	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tartrat de tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, ovine, porcine, câini, pisici	Ovine: Cale intramusculară
Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Irlanda	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Irlanda	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Italia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Letonia	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Letonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	Pharmasin	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine,	Ovine: Cale intramusculară

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
	Belgium					ovine	
Lituania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tilozinā	50 mg/ml	Soluție injectabilă	Pisici, bovine, câini, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Lituania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tilozinā	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Polonia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tilozinā	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozinā	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Polonia	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a Warszawa 03-715 Poland	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilozinā	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Portugalia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozinā	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Portugalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozinā	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
România	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tartrat de tilozinā	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Ovine	Ovine: Cale intramusculară
România	Romvac Company SA	Tylavet	Tartrat de	200	Soluție	Ovine	Ovine:

Statul membru UE/SEE	Solicitantul/Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
	Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania		tilozină	mg/ml	injectabilă		Cale intramusculară
România	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
România	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Spania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Spania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Spania	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Ungaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară
Ungaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozină	200 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, caprine, porcine, ovine	Ovine: Cale intramusculară

Anexa II

Concluzii științifice și motivele pentru modificarea rezumatelor caracteristicilor produsului, etichetării și prospectelor

Rezumat general al evaluării științifice a medicamentelor de uz veterinar care conțin tilozină prezentate sub formă de soluție injectabilă pentru administrarea la ovine (vezi Anexa I)

1. Introducere

Tilozina este un antibiotic macrolid produs de *Streptomyces fradiae*. Este activ în special împotriva bacteriilor gram-pozitive și a micoplasmelor. Nu are efect împotriva Enterobacteriaceae. Tilozina și sărurile sale fosfat și tartrat se utilizează în medicamentele de uz veterinar pentru tratamentul afecțiunilor cauzate de organisme sensibile. Poate fi administrat pe cale orală sau parenterală. Macrolidele sunt clasificate drept agenți antimicrobieni de importanță critică atât în medicina umană, cât și în cea veterinară; cu toate acestea, tilozina nu se utilizează în medicina umană.

A fost depusă o cerere în temeiul articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, adică o cerere de autorizare de punere pe piață a unui medicament generic prin procedura descentralizată, pentru medicamentul de uz veterinar Tylojectin, care conține tilozină 200 mg/ml, statul membru de referință fiind Franța (FR/V/0323/001/DC). Medicamentul de referință este Tylan 200 soluție injectabilă, care este autorizat în diferite state membre.

Cererea pentru medicamentul generic (Tylojectin) a vizat bovinele, porcinele, ovinele și caprinele ca specii țintă, ceea ce este în concordanță cu medicamentul de referință astfel cum a fost autorizat în Franța (Tylan 200). Cu toate acestea, în unele state membre, inclusiv în Țările de Jos, medicamentul de referință nu a fost autorizat pentru utilizarea la ovine.

Perioada de așteptare propusă pentru carnea de ovine pentru medicamentul generic Tylojectin este de 42 de zile, în concordanță cu medicamentul de referință francez, Tylan 200.

Din informațiile referitoare la medicamentul de referință (Tylan 200) prezentate de statul membru de referință Franța, a devenit evident că perioada de așteptare pentru ovine s-a bazat pe o extrapolare din perioada de așteptare de 28 de zile pentru bovine. Nu au fost disponibile date specifice privind reziduurile pentru specia țintă ovine.

În conformitate cu legislația actuală și cu ghidurile relevante, perioadele de așteptare pentru limitele maxime de reziduuri trebuie să fie stabilite pe baza datelor privind depleția reziduurilor specifice speciei pentru toate speciile majore de la care se obțin produse alimentare. Ovinele (carnea) se consideră a fi o specie majoră de la care se obțin produse alimentare. Ghidul CVMP referitor la cerințele pentru datele privind siguranța și reziduurile pentru medicamentele de uz veterinar destinate utilizărilor minore sau speciilor minore (MUMS)/piețe restrânse (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1)¹ permite extrapolarea perioadei de așteptare între speciile de animale, dar numai de la o specie majoră la o specie minoră.

În absența datelor privind depleția reziduurilor la specia majoră ovine, Țările de Jos au considerat că perioada de așteptare a medicamentului de referință (Tylan 200) pentru ovine nu a fost justificată în mod adecvat. Prin urmare, caracterul adecvat al perioadei de așteptare a medicamentului de referință pentru ovine este incert.

A fost remarcat faptul că, pe teritoriul UE, există diferite perioade de așteptare aprobate pentru ovine (lapte, carne și organe) pentru medicamentele care conțin tilozină prezentată sub formă de soluție

¹ CVMP guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1) - https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-safety-residue-data-requirements-pharmaceutical-veterinary-medicinal-products-intended/limited-market_en.pdf

injectabilă pentru administrarea la ovine, de exemplu carnea și organele de ovine de la 8 zile la 42 de zile; laptele de ovine de la 4 zile la 7 zile. Prin urmare, Țările de Jos au considerat că este necesar să sesizeze CVMP în interesul protejării siguranței consumatorilor din Uniune și a solicitat comitetului să evalueze toate datele disponibile privind depleția reziduurilor și să recomande perioade de așteptare pentru ovine (carne, organe și lapte).

2. Discutarea datelor disponibile

Compoziția calitativă și cantitativă

Au fost primite informații privind compoziția medicamentelor vizate ($n=50$). Pentru trei dintre medicamente concentrația de tilozină este de 50 mg/ml, în timp ce pentru celelalte 47 de medicamente este de 200 mg/ml.

Indiferent de concentrația tilozinei, formularea a 49 dintre medicamentele vizate este foarte asemănătoare. Pentru aceste 49 de medicamente, excipienții menționați sunt alcool benzilic și propilenglicol (în concentrații care diferă ușor între medicamente), precum și concentrații mici de diferiți agenți de ajustare a pH-ului. În cadrul acestui grup de 49 de medicamente, majoritatea conțin tilozina ca substanță activă, în timp ce doar cinci medicamente conțin tartrat de tilozină. S-a considerat că formele chimice ale substanței active, tilozină sau tartrat, au comportamente foarte asemănătoare (FAO, 2006²), iar tilozina, fiind o bază slabă cu un pK_a de 7,73, este de așteptat să se ionizeze și să formeze săruri în condiții fiziologice (adică la pH 7,4). Astfel, se consideră că forma chimică nu afectează absorbția reziduurilor din țesuturi (inclusiv de la locul injectării). De asemenea, se consideră că nici diferențele în ceea ce privește concentrațiile de alcool benzilic și propilenglicol, respectiv de agenți de ajustare a pH-ului, nu au impact asupra absorbției reziduurilor din țesuturi și de la locul de injectare.

Pentru un medicament (Tilocen), s-a utilizat solventul polietilenglicol 400 în loc de propilenglicol. Deși s-a considerat că diferențele minore între concentrațiile aceluiași excipienți nu au un efect asupra depleției reziduurilor, solvenții diferiți pot avea un efect asupra viscozității formulărilor, ceea ce poate afecta absorbția. Într-adevăr, datele publicate au demonstrat că viteza de absorbție de la locul de injectare este invers proporțională cu viscozitatea medicamentului, adică cu cât viscozitatea este mai mare, cu atât mai mică este viteza de absorbție (Kakemi *et al.*, 1972³). Dat fiind faptul că viscozitățile propilenglicolului și ale polietilenglicolului 400 sunt diferite, nu poate fi exclus un impact semnificativ asupra absorbției și a depleției reziduurilor și, în consecință, asupra perioadelor de așteptare necesare pentru soluțiile injectabile de tilozină cu acești excipienți diferiți.

Depleția reziduurilor asociată cărnii și organelor de ovine

Doi dintre deținătorii autorizațiilor de punere pe piață vizați au prezentat două studii privind depleția reziduurilor. Rezultatele unuia dintre studii nu au putut fi utilizate, întrucât lipseau datele privind concentrațiile reziduurilor la locul de injectare. Celălalt studiu prezentat a fost un studiu privind reziduurile conform cu BPL cu soluție injectabilă de tilozină, efectuat la ovine prin administrare intramusculară. Acest studiu a fost realizat cu medicamentul Tylosin/Anafasis, care conține ca excipienți alcool benzilic și propilenglicol. Din acest studiu, locul de injectare a fost confirmat ca țesut determinant pentru perioada de așteptare. Datele din acest studiu nu au putut fi utilizate ca bază pentru extrapolarea perioadei de așteptare pentru singurul medicament care conținea excipientul

² Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting. (2006). *Residue Evaluation of Certain Veterinary Drugs: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 66th Meeting 2006* (Vol. 2). Food & Agriculture Org.

³ Kakemi, K., Sezaki, H., Okumura, K., Kobayashi, H., & Furusawa, S. (1972). Absorption of Drugs from the Skeletal Muscle of the Rats.(3). Effect of Watersoluble Adjuvants and Vehicles on the Intramuscular Absorption. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 20(3), 443-451.

polietilenglicol 400 (Tilocen, deținătorul autorizației de punere pe piață: A. Nikolakopoulos S.A), întrucât nu au putut fi excluse diferențele între absorbția reziduurilor de la locul de injectare pentru aceste două medicamente (adică, din cauza diferențelor între viscozitățile medicamentelor cu excipienți diferiți), așa cum s-a menționat la punctul de mai sus.

Rezultatele obținute din acest studiu privind reziduurile au fost utilizate pentru stabilirea perioadelor de așteptare pentru celelalte 49 din cele 50 de medicamente vizate, adică pentru toate medicamentele considerate a fi comparabile din punct de vedere calitativ în ceea ce privește excipienții.

Studiul privind reziduurile a fost efectuat pe ovine la o doză de 10 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la 12 ore timp de 3 zile consecutive. Concentrațiile de tilozină în țesuturi (mușchi, țesut adipos, ficat, rinichi și la locul de injectare) au fost măsurate la 3, 7, 10 și 21 de zile după tratament utilizând o metodă validată de cromatografie lichidă de înaltă performanță. Tratamentul și doza de Tylosin/Anafasis recomandate sunt de 10 mg/kg greutate corporală timp de 3-5 zile, cu toate că la cele mai multe medicamente se recomandă doar 3 zile de tratament. Întrucât animalele din studiu au fost tratate de două ori pe zi, în loc de o dată pe zi cum se recomandă de obicei, proiectul studiului poate fi considerat a reprezenta un scenariu pesimist. Totuși, în acest studiu au fost identificate neconformități suplimentare, acestea fiind reprezentate de faptul că numărul de animale tratate (n=3) a fost sub numărul obligatoriu din VICH GL 48⁴, că animalele au fost foarte tinere (în medie 12 kg greutate corporală) și, de asemenea, că prelevarea de la locul de injectare nu a inclus o probă din inelul exterior.

După analizarea datelor privind reziduurile pentru locul de injectare utilizând software-ul statistic recomandat de EMA (WT 1.4), s-a concluzionat că nu au fost îndeplinite toate cerințele statistice (adică testul F). Prin urmare, comitetul a utilizat o metodă „alternativă” pentru determinarea perioadei de așteptare, în conformitate cu Nota explicativă la ghidul CVMP privind strategia de armonizare a perioadelor de așteptare (EMA/CVMP/036/95)⁵. În ziua 21 după administrarea ultimei doze, concentrațiile reziduurilor în toate probele de la locul de injectare au fost sub limita maximă a reziduurilor (LMR) de 100 µg/kg stabilită pentru tilozină la carnea de ovine. A fost considerat necesar un factor de siguranță suplimentar de 30 % având în vedere numărul mic de animale (n=3), greutatea lor (în medie 12 kg greutate corporală) și, în consecință, volumul injectat mic necesar pentru tratarea acestor trei miei (0,6 ml), împreună cu lipsa analizei probelor din inelul exterior al locului de injectare, rezultând o perioadă de așteptare de 28 de zile.

Este de remarcat că acest medicament poate fi utilizat la ovinele adulte și că acestea ar necesita tratament cu volume injectate mai mari. Întrucât perioada de așteptare se stabilește ținând cont de persistența reziduurilor la locurile de injectare, iar un volum injectat mai mare poate produce reziduuri locale în cantități mai mari la locurile de injectare, ar fi necesară o perioadă de așteptare mai mare pentru ovinele adulte tratate cu tilozină administrată intramuscular. Întrucât, în conformitate cu standardele actuale, studiile privind depleția reziduurilor trebuie efectuate pe animale reprezentative pentru populația țintă, nu s-au putut obține astfel de date în contextul acestei proceduri de sesizare. Astfel, o opțiune pentru a depăși lipsa de date la ovinele adulte ar fi limitarea volumului injectat la volumul utilizat în studiul privind reziduurile disponibil cu Tylosin/Anafasis (de 0,6 ml). Cu toate acestea, întrucât limitarea volumului injectat ar impune ca animalele adulte să trebuiască să fie injectate de 8-10 ori per doză de tratament, acest lucru nu se consideră a fi adecvat nici din considerente practice, nici pentru bunăstarea animalelor.

⁴ VICH topic GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker-residue-depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/vich-gl48-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf

⁵ CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - [link](#)

Din datele disponibile privind reziduurile, tratamentul unei ovine de 50 de kg ar necesita un volum injectat de 2,5 ml. Acesta reprezintă un depozit la locul de injectare aproximativ de patru ori cantitatea de tilozină utilizată în studiul privind reziduurile disponibil, de 0,6 ml. Timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$) de aproximativ două zile pentru absorbția de la locul de injectare a fost determinat din studiul privind reziduurile disponibil. Dacă, teoretic, o injecție mai mare ar avea aceeași viteză de absorbție ca cea stabilită pentru un volum de 0,6 ml, atunci perioada de așteptare ar trebui să fie prelungită cu aproximativ 5 zile, adică un total de 33 de zile (rezultate din 21 de zile, plus un interval de siguranță de 30 % și cele 5 zile suplimentare). Cu toate acestea, s-a raportat că viteza de absorbție de la locul de injectare depinde de mai mulți factori (de exemplu, volumul injecției, excipienți, lipofilia substanței active) și în lipsa datelor specifice privind reziduurile, influența creșterii volumului injectat/locului de injectare asupra vitezei de absorbție este dificil de cuantificat.

Merită precizat și faptul că perioada de așteptare pentru carnea de ovine pentru multe dintre medicamentele care intră sub incidența acestei proceduri, inclusiv medicamentul generic Tylovetin și medicamentul de referință Tylan 200, astfel cum a fost autorizat în Franța, este de 42 de zile. Teoretic, o perioadă de așteptare de 42 de zile ar ține cont de o scădere a ratei de eliberare de peste 250 %. Întrucât aceste calcule teoretice nu sunt fundamentate științific prin date, se poate presupune în mod rezonabil că o perioadă de așteptare de 42 de zile ar garanta faptul că nu ar exista o expunere a consumatorilor la reziduuri care să ridice motive de îngrijorare în cazul în care volumul injectat ar fi limitat la 2,5 ml per loc de injectare.

Prin urmare, și având în vedere datele limitate și considerentele menționate mai sus, comitetul a considerat că armonizarea perioadelor de așteptare pentru 49 din cele 50 de medicamente vizate care intră sub incidența acestei proceduri de sesizare la o perioadă de așteptare de 42 de zile pentru carnea și organele de ovine, ar fi o abordare prudentă pentru a garanta siguranța consumatorului [adică pentru a garanta că reziduurile de la locul de injectare ar fi sub LMR stabilită pentru carnea injectată cu tilozină (100 $\mu\text{g/kg}$)].

Pentru ovinele peste 50 kg, CVMP recomandă ca doza să fie divizată în două locuri de injectare.

Depleția reziduurilor asociată laptelui de ovine

Nu au fost prezentate studii protejate de drepturi de autor privind depleția reziduurilor la oi. Cu toate acestea, au fost puse la dispoziția CVMP două studii disponibile public. Primul studiu a fost efectuat cu tilozină 50 mg/ml (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Republica Cehă)⁶. În acest studiu, șapte oi (Merinos slovac) au fost tratate intramuscular cu tilozină 50 mg/ml la o doză de 100 mg per 10 kg greutate corporală, timp de cinci zile consecutive. Probele de lapte au fost analizate utilizând o metodă de cromatografie lichidă de înaltă performanță cu extracție în fază solidă. Reziduurile de tilozină au fost detectate în lapte în timpul tratamentului și au fost sub LMR stabilită pentru tilozină în laptele de bovine (50 $\mu\text{g/kg}$) la 36 de ore după ultima administrare și nu au mai fost detectate la 48 de ore după ultima doză de tratament.

Un al doilea studiu a fost efectuat cu oi Najdi cu 200 mg/ml tilozină (Tylan 200)⁷. Obiectivul studiului a fost de a evalua cinetica și scăderea reziduurilor de tilozină din laptele și plasma oilor aflate în perioada de lactație după o injecție intramusculară unică cu tilozină la o doză de 10 mg/kg greutate corporală. Cu toate acestea, concentrațiile efective de reziduuri nu au fost prezentate și studiul s-a făcut utilizând o singură injecție în loc de mai multe injecții repetate. Prin urmare, comitetul a concluzionat că datele se consideră a avea valoare limitată pentru domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare.

⁶ Nagy, J., Popelka, P., Sokol, J., Turek, P., & Neuschl, J. (2001). The excretion of tylosin residues in ewes milk after its experimental administration. *Folia Veterinaria (Slovak Republic)*.

⁷ Al-Wabel, N. A. (2008). The pharmacokinetics and milk residual behaviour of tylosin in lactating Najdi ewes. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 9(2), 138-143

Cu toate că au fost puse la dispoziție studiile privind reziduurile menționate mai sus, laptele de ovine se consideră a fi un produs alimentar minor și perioadele de așteptare pentru acesta pot fi extrapolate din cele aferente laptelui de vacă în conformitate cu Ghidul CVMP referitor la cerințele pentru datele privind siguranța și reziduurile pentru medicamentele de uz veterinar destinate utilizărilor minore sau speciilor minore (MUMS)/piețe restrânse (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Această abordare a fost propusă de unii dintre deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și este susținută de CVMP.

În plus, JECFA, la cea de-a 66-a reuniune, a evaluat tilozina și a comparat depleția reziduurilor din laptele de la vaci și de la ovine (JECFA, 2006⁸). Rezultatele demonstrează că reziduurile de tilozină se elimină mai rapid din laptele de la oi decât din laptele de la vaci. La două zile după ultima doză, tilozina nu a mai putut fi detectată în laptele de ovine. Astfel, aceste date indică faptul că o extrapolare de 1:1 a perioadei de așteptare pentru lapte de la vaci la oi este justificată.

Discuție

Sunt 50 de medicamente care intră sub incidența acestei proceduri de sesizare. Formularea a 49 dintre medicamentele vizate este foarte asemănătoare. Pentru aceste 49 de medicamente, excipienții menționați sunt alcool benzilic și propilenglicol (în concentrații care diferă ușor între medicamente), precum și concentrații mici de diferiți agenți de ajustare a pH-ului. Medicamentul rămas conține polietilenglicol 400 în loc de propilenglicol. Deși s-a considerat că diferențele minore între concentrațiile aceluiași excipienți nu au un efect asupra depleției reziduurilor de la locul de injectare, solvenții diferiți pot avea un efect asupra viscozității formulărilor și, în consecință, afectează absorbția reziduurilor de la locul de injectare. Dat fiind că locul de injectare este țesutul determinant pentru perioada de așteptare, extrapolarea datelor privind reziduurile de la medicamentele care conțin propilenglicol la cele care conțin polietilenglicol 400 nu poate fi justificată.

Un studiu privind reziduurile, conform cu BPL, cu soluție injectabilă de tilozină, efectuat pe ovine prin administrare intramusculară, a fost pus la dispoziția CVMP. Acest studiu a fost efectuat cu medicamentul Tylosin/Anafasis, care conține ca excipienți alcool benzilic și propilenglicol. Prin urmare, datele din acest studiu nu au putut fi extrapolate la singurul medicament care conținea excipientul polietilenglicol 400 (Tilocen, deținătorul autorizației de punere pe piață: A. Nikolakopoulos S.A), din motivul menționat mai sus. Cu toate că în acest studiu a fost identificat un număr mare de neconformități [în mod specific, faptul că numărul de animale tratate (n=3) a fost sub numărul obligatoriu din VICH GL 48, că animalele au fost foarte tinere (în medie 12 kg greutate corporală), precum și faptul că prelevarea de la locul de injectare nu a inclus o probă din inelul exterior], rezultatele au demonstrat că locul de injectare este țesutul determinant pentru perioada de așteptare și rezultatele din acest studiu privind reziduurile au fost utilizate pentru stabilirea perioadelor de așteptare pentru 49 din cele 50 de medicamente vizate.

În ziua 21 după administrarea ultimei doze, toate concentrațiile reziduurilor la locul de injectare au fost sub LMR de 100 μg/kg stabilită pentru tilozină la carnea de ovine. Cu toate acestea, pentru a aborda anumite deficiențe din setul de date, a fost considerat necesar un factor de siguranță suplimentar de 30 %, rezultând o perioadă de așteptare de 28 de zile. De asemenea, întrucât medicamentul poate fi utilizat la ovinele adulte și atunci ar fi necesare volume de injectare mai mari, s-a calculat teoretic că o perioadă de așteptare mai mare de cinci zile (adică un total de 33 de zile) ar putea ține cont de volumul crescut necesar pentru tratarea ovinelor cu greutatea de până la 50 kg cu un volum maxim de 2,5 ml. Cu toate acestea, viteza de absorbție de la locul de injectare depinde de o complexitate de factori și, în lipsa datelor specifice privind reziduurile, influența creșterii volumului injectat/locului de injectare asupra vitezei de absorbție este dificil de cuantificat.

⁸ http://www.fao.org/tempref/AG/agn/food/tylosin_2006.pdf

Este de remarcat faptul că, în prezent, este stabilită o perioadă de așteptare de 42 de zile pentru carne și organe pentru mai multe dintre medicamentele din cadrul acestei proceduri de sesizare. Comitetul a considerat că armonizarea perioadelor de așteptare ale celor 49 de medicamente vizate care intră sub incidența acestei proceduri de sesizare la o perioadă de așteptare de 42 de zile pentru carnea și organele provenite de la ovine ar fi o abordare prudentă pentru a garanta siguranța consumatorului [adică reziduurile de la locul de injectare ar fi sub LMR stabilită pentru carnea injectată cu tilozină (100 µg/kg)], întrucât o perioadă de așteptare de 42 de zile ar ține cont de o scădere a ratei de eliberare de peste 250 % și ar garanta siguranța consumatorului în cazul în care volumul injectat ar fi limitat la 2,5 ml per loc de injectare. Cu toate acestea, pentru ovinele peste 50 kg, CVMP recomandă ca doza să fie divizată în două locuri de injectare (volum de injectare maxim per loc de injectare de 2,5 ml).

În ceea ce privește stabilirea perioadelor de așteptare pentru laptele de ovine, nu au fost depuse studii protejate de drepturi de autor privind depleția reziduurilor la oi. Cu toate acestea, au fost puse la dispoziția CVMP două studii disponibile public^{9,10}. Din aceste două studii publicate, unul nu a oferit date care să poată fi utilizate în domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare. Celălalt studiu disponibil public a demonstrat că reziduurile din laptele de ovine erau sub LMR pentru tilozină din laptele de bovine (50 µg/kg) la 36 de ore după ultima administrare și nu au mai fost detectate la 48 de ore după ultima doză de tratament.

Cu toate acestea, laptele de ovine se consideră a fi un produs alimentar minor și perioadele de așteptare pentru acesta pot fi extrapolate din cele aferente laptelui de vacă în conformitate cu Ghidul CVMP referitor la cerințele pentru datele privind siguranța și reziduurile pentru medicamentele de uz veterinar destinate utilizărilor minore sau speciilor minore (MUMS)/piețe restrânse (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Medicamentul de referință Tylan 200 are o perioadă de așteptare pentru laptele de ovine de 108 ore, iar aceasta este aceeași cu perioada de așteptare pentru laptele de bovine în majoritatea statelor membre pentru același medicament. În consecință, CVMP propune armonizarea perioadei de așteptare pentru lapte pentru produsele vizate la 108 ore, urmând abordarea evidențiată în ghidul menționat mai sus.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

CVMP a primit solicitarea să reevalueze toate datele disponibile privind depleția reziduurilor pentru medicamentele de uz veterinar care conțin tilozină, prezentate sub formă de soluție injectabilă pentru administrare intramusculară la ovine, și să recomande perioade de așteptare pentru carnea, organele și laptele obținute de la ovinele tratate.

Evaluarea beneficiului

Deși eficacitatea medicamentelor vizate la ovine nu a fost evaluată în mod specific în cadrul acestei sesizări, medicamentele evaluate sunt considerate eficace în tratamentul și prevenirea infestațiilor, care includ infecții respiratorii cauzate de microorganisme gram-pozitive și mastită cauzată de microorganisme gram-pozitive.

Evaluarea riscurilor

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.

⁹ Nagy, J., Popelka, P., Sokol, J., Turek, P., & Neuschl, J. (2001). The excretion of tylosin residues in ewes milk after its experimental administration. *Folia Veterinaria (Slovak Republic)*.

¹⁰ Al-Wabel, N. A. (2008). The pharmacokinetics and milk residual behaviour of tylosin in lactating Najdi ewes. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 9(2), 138-143

A fost identificat un risc cu privire la durata perioadelor de așteptare autorizate pentru ovine (carne, organe și lapte), care pentru unele medicamente s-ar putea să fie insuficientă pentru a permite 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, organe și lapte de la ovinele tratate cu medicamentele respective.

Pe baza unui studiu protejat de drepturi de autor privind depleția reziduurilor din țesuturile ovine, a putut fi determinată o perioadă de așteptare de 42 de zile pentru carnea și organele de ovine pentru 49 dintre medicamentele vizate. Extrapolarea datelor s-a realizat pe baza compoziției excipienților din medicamentele vizate.

Pentru laptele de ovine, datele din literatura de specialitate au demonstrat că depleția reziduurilor de tilozină din laptele de ovine este mai rapidă decât depleția din laptele de vacă. În conformitate cu Ghidul CVMP referitor la cerințele pentru datele privind siguranța și reziduurile pentru medicamentele de uz veterinar destinate utilizărilor minore sau speciilor minore (MUMS)/piețe restrânse (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), perioada de așteptare de 108 ore pentru laptele de bovine a fost stabilită și ca perioadă de așteptare pentru laptele de ovine.

Pentru medicamentul care conține excipientul polietilenglicol 400 (Tilocen, deținătorul autorizației de punere pe piață: A. Nikolakopoulos S.A), nu sunt disponibile date adecvate privind depleția reziduurilor pentru stabilirea unei perioade de așteptare pentru carnea, organele și laptele de ovine.

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 ovinelor. Pentru a permite depleția reziduurilor derivate din tilozină sub aceste limite maxime, trebuie lăsat să treacă suficient timp între tratament și sacrificare.

Comitetul a considerat că pentru cele 49 de medicamente care conțin alcool benzilic și propilenglicol, diferențele de concentrație nu vor duce la viteze de absorbție diferite de la locul de injectare. Cu toate acestea, întrucât locul de injectare este țesutul determinant pentru perioada de așteptare, pentru medicamentul care conține polietilenglicol 400 (Tilocen, deținătorul autorizației de punere pe piață: A. Nikolakopoulos S.A) și având în vedere efectul acestui excipient asupra viscozității medicamentului, nu poate fi exclusă o viteză diferită de absorbție a reziduurilor de la locul de injectare. Prin urmare, extrapolarea nu se justifică.

Unul dintre deținătorii autorizațiilor de punere pe piață implicat în procedură a prezentat un studiu privind depleția reziduurilor conform BPL și, cu toate că au fost identificate mai multe deficiențe în proiectul studiului, datele au permis recomandarea unei perioade de așteptare de 42 de zile pentru carne și organe pentru 49 din cele 50 de medicamente vizate, adică pentru medicamentele care conțin tilozină 50 mg/ml și 200 mg/ml sub formă de soluție injectabilă pentru administrare intramusculară la ovine și care conțin alcool benzilic și propilenglicol ca excipienți.

Datele din literatura de specialitate au indicat că depleția reziduurilor din laptele provenit de la ovine este mai rapidă decât cea din laptele provenit de la vaci. Laptele provenit de la ovine se consideră a fi un produs alimentar minor și, în conformitate cu Ghidul CVMP referitor la cerințele pentru datele privind siguranța și reziduurile pentru medicamentele de uz veterinar destinate utilizărilor minore sau speciilor minore (MUMS)/piețe restrânse (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), se poate face extrapolarea de la laptele de vacă la laptele de ovine. Ca urmare a acestei abordări, se poate stabili o perioadă de așteptare de 108 ore pentru laptele de ovine.

CVMP a considerat o măsură suplimentară de reducere a riscului constând în limitarea volumelor de injectare la 2,5 ml pentru ovinele cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mică. Pentru ovinele cu greutatea corporală peste 50 kg, CVMP recomandă ca doza să fie divizată în două locuri de injectare.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

În urma analizei motivelor sesizării și a datelor disponibile, CVMP a concluzionat că pentru 49 din cele 50 de medicamente, acestea fiind toate cele care conțin alcool benzilic și propilenglicol ca excipienți, perioadele de așteptare pentru carne și organe obținute de la ovinele tratate trebuie modificate la 42 de zile, iar perioadele de așteptare pentru lapte obținut de la ovinele tratate trebuie modificate la 108 ore, pentru a garanta siguranța consumatorului.

Pentru aceste 49 de medicamente de uz veterinar vizate, raportul general beneficiu-risc rămâne pozitiv sub rezerva modificărilor recomandate în informațiile referitoare la medicament (vezi Anexa III).

Pentru medicamentul Tilocen (deținătorul autorizației de punere pe piață: A. Nikolakopoulos S.A) care conține tilozină, prezentată sub formă de soluție injectabilă pentru utilizarea la specia țintă ovine și care conține polietilenglicol 400, nu au fost disponibile date care să poată fi utilizate pentru a determina perioadele de așteptare adecvate care să garanteze că după 42 de zile de la tratament reziduurile sunt sub limitele maxime de reziduuri stabilite pentru tilozină la ovine.

Prin urmare, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul de uz veterinar Tilocen (deținătorul autorizației de punere pe piață: A. Nikolakopoulos S.A) care conține tilozină, prezentată sub forma de soluție injectabilă pentru utilizare la specia țintă ovine, precum și polietilenglicol 400, nu este favorabil în absența datelor adecvate privind depleția reziduurilor la ovine pentru a justifica o perioadă de așteptare de 42 de zile pentru carne și organe de ovine și de 108 ore pentru laptele de ovine. În consecință, pentru acest medicament comitetul recomandă modificarea autorizațiilor de punere pe piață existente în vederea eliminării oricărei referințe la specia țintă ovine.

Motive pentru modificarea rezumatelor caracteristicilor produselor, a etichetării și a prospectelor

Întrucât:

- din datele prezentate reiese că formularea a 49 dintre medicamentele vizate este foarte asemănătoare. Pentru aceste 49 de medicamente, excipienții menționați sunt alcool benzilic și propilenglicol, precum și concentrații mici de diferiți agenți de ajustare a pH-ului. S-a considerat că nici diferențele în ceea ce privește concentrațiile de alcool benzilic și propilenglicol, respectiv de agenți de ajustare a pH-ului, nu au impact asupra absorbției de reziduuri de la locul de injectare. Doar pentru un singur medicament vizat (Tilocen, deținătorul autorizației de punere pe piață: A. Nikolakopoulos S.A), se utilizează polietilenglicol 400 în locul propilenglicolului. Dat fiind faptul că viscozitățile propilenglicolului și ale polietilenglicolului 400 sunt diferite, nu poate fi exclus un impact semnificativ asupra absorbției și a depleției reziduurilor de la locul de injectare și, în consecință, asupra perioadelor de așteptare;
- a fost prezentat un studiu privind reziduurile conform BPL efectuat cu soluție injectabilă de tilozină, administrată intramuscular la ovine, din care au putut fi stabilite perioadele de așteptare pentru carnea și organele ovinelor tratate pentru 49 dintre medicamentele vizate, adică cele cu excipienți alcool benzilic și propilenglicol. Această perioadă de așteptare s-a considerat a fi adecvată și sigură pentru consumator în măsura în care volumul injectabil este limitat;
- nu a fost pus la dispoziție un studiu adecvat privind depleția reziduurilor ale cărui rezultate să poată fi extrapolate la medicamentul vizat Tilocen (deținătorul autorizației de punere pe piață: A.

Nikolakopoulos S.A) care conține tilozină, prezentată sub formă de soluție injectabilă pentru utilizarea la specia țină ovine, și polietilenglicol 400 ca excipient;

- laptele de la ovine este un produs alimentar minor și perioadele de așteptare pentru laptele de ovine pot fi extrapolate din cele aferente laptelui de vacă. În plus, datele disponibile public au demonstrat că reziduurile din laptele de ovine se elimină mai rapid decât din laptele de vacă și nu au mai putut fi detectate la 48 de ore după ultima doză de tratament;
- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că perioadele de așteptare pentru carnea, organele și laptele obținute de la ovinele tratate trebuie modificate pentru a se garanta siguranța consumatorului pentru toate medicamentele de uz veterinar vizate, menționate în Anexa I, cu excepția Tilocen (deținătorul autorizației de punere pe piață: A. Nikolakopoulos S.A);
- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că perioadele de așteptare pentru carnea și organele provenite de la ovinele tratate nu pot fi stabilite pentru Tilocen (deținătorul autorizației de punere pe piață: A. Nikolakopoulos S.A), menționat în Anexa I,

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor de uz veterinar care conțin tilozină prezentată sub formă de soluție injectabilă pentru administrare intramusculară la ovine 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 Tilocen, menționat în Anexa I (detinătorul autorizației de punere pe piață: Nikolakopoulos S.A)

Toate referințele la specia țintă ovine trebuie șterse din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetă și prospect.

B. Pentru toate celelalte medicamente menționate în Anexa I

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Pentru ovinele cu greutatea corporală peste 50 kg, injecția trebuie divizată în două locuri de injectare (volum injectabil maxim de 2,5 ml per loc de injectare).

4.11 Timp de așteptare

Ovine:

Carne și organe: 42 de zile.

Lapte: 108 ore

Etichetarea

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Ovine:

Carne și organe: 42 de zile.

Lapte: 108 ore

Prospectul

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

Pentru ovinele cu greutatea corporală peste 50 kg, injecția trebuie divizată în două locuri de injectare (volum injectabil maxim de 2,5 ml per loc de injectare).

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Ovine:

Carne și organe: 42 de zile.

Lapte: 108 ore