

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтичните форми, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, животинските видове, начините на приложение и заявителите/притежателите на лиценз за употреба в държавите членки

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Австрия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Австрия	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Австрия	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Телета Овце Кози Прасета Кучета	IM
Белгия	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Белгия	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)
България	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Хърватия	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)
Кипър	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)
Дания	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Дания	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	ИМ бавно IV (говеда)
Дания	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	ИМ бавно IV (говеда)
Естония	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	ИМ бавно IV (говеда)
Финландия	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	ИМ бавно IV (говеда)
Франция	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	ИМ бавно IV (говеда)

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Франция	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Франция	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Франция	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Франция	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Германия	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	ИМ бавно IV (говеда)
Германия	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	ИМ бавно IV (говеда)
Германия	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	ИМ бавно IV (говеда)
Германия	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	ИМ

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Гърция	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Унгария	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Унгария	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Унгария	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Ирландия	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM
Ирландия	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Ирландия	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Ирландия	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM
Италия	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Италия	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета Кучета	IM
Италия	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Италия	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM
Италия	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Латвия	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Нидерландия	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM
Полша	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Полша	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Полша	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM
Полша	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Португалия	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)
Португалия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Португалия	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Португалия	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda ^a R. Cesário Verde, 5 - piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 Queijas Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM
Румъния	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Румъния	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM
Република Словакия	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)
Република Словакия	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM
Словения	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)
Испания	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Испания	VETOQUINOL ESPECIALIDADES VETERINARIAS, S.A. A. Fuencarral Alcobendas km 15 700 Edificio Europa I Portal 3 2º5 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	TYLUCIL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)
Испания	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)
Испания	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Овце Кози Прасета	IM бавно IV (говеда)

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Фармацевтична форма	Концентрация	Животински видове	Начин на приложение
Швеция	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)
Обединено кралство	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM
Обединено кралство	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM
Обединено кралство	Vetoquinol UK Ltd Vetoquinol House Great Slade Buckingham Industrial Park Buckingham MK18 1PA United Kingdom	Tylucyl 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Тилозин	Инжекционен разтвор	200,000 IU/ml	Говеда Прасета	IM бавно IV (говеда)

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Цялостно обобщение на научната оценка на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи тилозин, които се прилагат парентерално и са предназначени за лечение на мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp. (вж. Приложение I)

1. Въведение

Тилозин е макролиден антибиотик, който се произвежда от *Streptomyces fradiae*. Той е активен предимно срещу грам-положителни бактерии и микоплазми. Ефективен е срещу *Enterobacteriaceae*. Тилозин и неговите фосфатни и тартаратни соли се използват в лекарства за ветеринарна употреба за лечение на заболявания, причинени от чувствителни организми. Може да се прилага по орален или парентерален път. Макролидите са категоризирани като критично важни антимикубни средства както в хуманната, така и във ветеринарната медицина, но тилозин не се използва в хуманната медицина.

Финландия отбелязва, че има ветеринарномедицински продукти, съдържащи тилозин, които се прилагат парентерално и са предназначени за лечение на мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp. (или *Mycoplasma bovis*), които в момента са разрешени или чакат издаването на лицензи в Европейския съюз.

Маститът, причинен от *M. bovis*, се различава в много отношения от инфекциите, причинени от по-голямата част от по-честите патогени, причиняващи мастит (напр. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Често засегната е повече от една четвърт и има значителен спад в производството на мляко. Патогенът е силно заразен и причинява тежки икономически загуби.

Финландия отбелязва, че в съвременната научна литература липсва подкрепа за показанието „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma bovis*“, а вместо това е широко застъпено, че няма възможности за антимикубно лечение за мастит при говеда, причинен от микоплазма.

Финландия счита, че неефективно лечение на микоплазмен мастит с тилозин представлява сериозна загриженост за здравето на животните и хората, тъй като забавя правилната диагноза, позволява разпространение на патогена на други крави, възпрепятства ефективните/благоразумни мерки за контрол и увеличава риска от развитие на антимикубна резистентност поради ненужната употреба на антимикубни средства.

Поради това, на 22 юни 2016 г. Финландия стартира процедура по сезиране по член 35 от Директива 2001/82/ЕО за ветеринарномедицински продукти, съдържащи тилозин, които се прилагат парентерално и са предназначени за лечение на мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp. От Комитета по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) е поискано да разгледа наличните данни и научните знания към момента, както и да предостави становището си относно това дали показанието „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp.“ трябва да се приеме, поддържа, измени или премахне от информацията за продукта на горепосочените продукти.

2. Обсъждане на наличните данни

Използването на тилозин под формата на лекарство за ветеринарна употреба е обсъдено в Дискусионния документ на CVMP относно приложението на макролиди, линкозамиди и стрептограмини (MLS) при продуктивни животни в Европейския съюз: развитие на резистентност

и въздействие върху здравето на хората и животните (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009).¹ Комитетът стига до заключението, че показанията за употреба за предпочитане трябва да бъдат ограничени до тези, за които е доказана ефикасност, и общите показания, без солидна клинична база, трябва да се избягват. В случай на стари продукти, при които данните са оскъдни, показанията трябва да бъдат прегледани и ревизирани, въз основа на съвременните научните знания, когато е уместно.

При тази процедура нито един от засегнатите заявители/притежатели на лиценз за употреба не е предоставил данни в подкрепа на използването на тилозин за парентерално приложение при лечението на мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp. Притежателят на лиценз за употреба на референтния лекарствен продукт „Tylan 200 mg/ml“, Elanco Animal Health, се съгласява с повдигнатите опасения и стига до заключението, че е налице липса на надеждни предклинични и клинични данни в подкрепа на съответното показание. Следователно, този притежател на лиценз за употреба предлага заличаване на *Mycoplasma* spp. от показанията за мастит при говеда за съответните инжекционни продукти, съдържащи тилозин в Европейския съюз.

Mycoplasma spp. причинява различни инфекции, включително респираторно заболяване, отит на средното ухо, артрит и мастит при говеда, в световен мащаб. Основният патоген сред рода е *Mycoplasma bovis*, който е изолиран за първи път от говеда с мастит в САЩ през 1960 г. Оттогава се е разпространил сред добитъка в целия свят и се знае, че причинява тежки икономически загуби в засегнатите стада.

Маститът, причинен от *M. bovis*, се различава в много отношения от инфекциите, причинени от по-голямата част от по-честите патогени, причиняващи мастит (напр. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). *M. bovis* е силно заразен патоген, инфектиращ вимето, който обикновено причинява мастит, засягащ няколко четвъртини на млечната жлеза, тъй като е възможна хематогенна дисеминация. Клиничните признаци варират, но загубата на мляко обикновено е значителна. Заразените крави могат да останат външно нормални с няколко клинични признака, дори и в тежките случаи. Заразеното мляко може да изглежда нормално, но може също така да бъде гнойно и/или да съдържа необичайни и обезцветени секрети. В допълнение към разпространението до други четвъртини е възможно хематогенно разпространение на микоплазмите и в други части на тялото, например стави, дихателни пътища и уши. *Mycoplasma* също така лесно се разпространява чрез заразено мляко или оборудване за доене; по този начин, неоткрит или неефективно третиран мастит при говедата в крайна сметка може да доведе до множество инфекции при животните от различни възрасти.

Микоплазмите не растат в конвенционалната хранителна среда; това затруднява диагностиката. Необходими са специални среда и атмосфера и инкубационният период е дълъг (7-10 дни). По същите причини изследването на чувствителност на *Mycoplasma* spp. е затруднено. Международно призната методология за изследване на чувствителността не е налична по времето, когато тилозин е бил разрешен за първи път за ветеринарна употреба, и липсва към днешна дата.

Настоящите технологии, като например полимеразна верижна реакция (PCR), са позволили значително по-бързо идентифициране на *M. bovis*. Времето за анализ е намалено до часове, за разлика от почти две седмици, необходими за конвенционалното културелно изследване. За откриване на инфекция в стадото може да се използва скрининг на сборно мляко от цистерна, а чрез вземане на сборна и/или индивидуална проба от животните-носители допълнително се проследяват и новите инфекции.

¹ CVMP reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

Въпреки подобренияте диагностични технологии, остава основното предизвикателство при диагностицирането на мастит, причинен от микоплазма (и при оценка на успеха от антимикробното лечение), че патогенът може да се отделя периодично в млякото на заразените крави.

През 1977 г. Jasper² описва естественото излекуване на заболяването като непредсказуемо и признава опасността от периодично отделяне на болестотворни микроорганизми от кравите. Тези констатации са проверени. В проучването на Biddle *et al.*, 2003 г.³, всеки ден в продължение на 28 дни са събирани проби от мляко от 10 млечни крави, заразени с *Mycoplasma* spp. и е извършвана директна посевка върху агар за култивиране на микоплазма, за да се оценят моделите на отделянето. В 29 % от композитните проби (81/280) и в 43 % от пробите от млечните четвъртини (433/1008) не е установен растеж на *Mycoplasma*. Авторите стигат до заключението, че рискът от погрешна диагноза се повишава, ако не са изследвани множество проби от мляко. Отрицателен резултат от културелно изследване след лечение преди би могъл да бъде погрешно интерпретиран като бактериологично излекуване, въпреки че понастоящем се знае, че е само характеристика на инфекцията.

Jasper е също един от първите, поставил под въпрос ефикасността на антимикробните средства при лечението на мастит, причинен от микоплазма. Той съобщава за изследването на различни антимикробни средства, включително тилозин. Подробностите за опитите за лечение са оскъдни, но като цяло той описва резултатите като неудовлетворителни. Делът на кравите, които са показали положителен резултат за *M. bovis* след 5 дни на лечение с тилозин (3 g/крава/ден i.m.), е достигнал 53 % (8/15) (Jasper (1977)). Дозата 3 g/крава/ден е в рамките на дозовия диапазон, широко разрешен в Европа т.е. 4–10 mg/kg/ден i.m.

Задълбочено проучване на литературата за намиране на нови данни за ефикасността на тилозин при лечението на мастит, причинен от микоплазма, не установи никакви първоначални проучвания. Вместо това са публикувани няколко сравнителни обзорни статии, които разглеждат мастит, причинен от микоплазма (Pfützner and Sachse (1996)⁴, Nicholas and Ayling (2003)⁵, Gonzalez and Wilson (2003)⁶, Maunsell *et al.* (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas *et al.* (2016)⁹). Общото мнение, споделено в тези статии е, че маститът, причинен от микоплазма, е нелечим или неподдаващ се на лечение с антимикробни средства и бързото идентифициране на заразените животни е от решаващо значение, за да се предотврати разпространението на патогена в стадото.

3. Оценка на съотношението полза/риск

Въведение

Целта на процедурата по сезиране е да се разгледат наличните данни и съвременните научни познания по отношение на ефикасността на парентералното приложение на лекарствени форми, съдържащи тилозин, разрешени за лечение на мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp.

² Jasper 1977. *Mycoplasma* and *mycoplasma* mastitis; JAVMA 1977 Vol. 170 No.10: 1167-1171

³ Biddle MK, Fox LK, Hancock D 2003. Patterns of *mycoplasma* shedding in the milk of dairy cows with intramammary *mycoplasma* infection. J Am Vet Med Association 2003, 223 (8) 1163-1166

⁴ Pfützner H. and Sachse K. 1996. *Mycoplasma bovis* as an agent of mastitis, pneumonia, arthritis and genital disorders in cattle. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 1996, 15(4), 1477-1494

⁵ Nicholas RAJ and Ayling R 2003. *Mycoplasma bovis*: disease, diagnosis and control; Res. Vet. Sci. 2003: 74: 105-112

⁶ Gonzalez RN and Wilson DJ 2003. *Mycoplasma* mastitis in dairy herds; Vet Clin North Am Food Anim Pract 2003: 19(1):199-221

⁷ Maunsell FP, Woolums AR, Francoz D, Rosenbuch RF, Step DL, Wilson DJ, Janzen ED 2011. ACVIM Consensus Statement: *Mycoplasma bovis* infections in cattle; J Vet Intern Med; 2011: 25:772-783

⁸ Fox LK 2012. *Mycoplasma* mastitis: causes, transmission and control. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2012; 28: 225-37

⁹ Nicholas RAJ, Fox LK, Lysnyansky I 2016. *Mycoplasma* mastitis in cattle: To cull or not to cull. A review. Vet Journal 2016 (2016) 142-147

Оценка на ползите

Заявителите/притежателите на лиценз за употреба не са предоставили предклинични или клинични данни в подкрепа на показанието и не са идентифицирани никакви ползи от използването на тилозин при лечението на мастит, причинен от *Mycoplasma* spp. Тези ветеринарномедицински продукти също са показани за лечение на няколко заболявания, включително респираторни и стомашно-чревни инфекции, но тези показания попадат извън обхвата на процедурата по сезиране.

Оценка на риска

Тилозин принадлежи към макролидите, които са класифицирани като критично важни антимикробни средства както във ветеринарната, така и в хуманната медицина. Общоприето е, че всяко използване на антимикробни средства повишава риска от антимикробна резистентност и по този начин, за да се намали рискът от предаване на тази резистентност на обществото и животните всяко ненужно приложение трябва внимателно да се избягва.

M. bovis е силно заразен патоген, засягащ вимето, който се разпространява лесно. Това е основен проблем за производството на мляко и хуманното отношение към животните в засегнатите стада, и причинява тежки икономически загуби. В допълнение към мастита, *Mycoplasma* spp. причинява респираторни инфекции, артрит и възпаление на средното ухо (носител), както при млади, така и при възрастни говеда. Неефективното лечение на мастит, причинен от *Mycoplasma* spp., с тилозин забавя правилната диагноза, възпрепятства ефективните мерки за контрол и позволява разпространението на патогена на други животни от стадото, като по този начин се поставя в риск здравето на животните и хуманното отношение към тях, заедно с увеличаване на необходимостта от антимикробно лечение и развитието на антимикробна резистентност.

Проследяването на липсата на ефикасност е част от системата за ветеринарна фармакологична бдителност. Въпреки това е трудно, ако не и невъзможно, да се оцени истинското ниво на липса на ефикасност на тилозин при лечението на „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp.“ единствено въз основа на данните за фармакологичната бдителност, тъй като е много вероятно тези неблагоприятни събития за антимикробните средства да са съобщавани много рядко.

Управление на риска и мерки за намаляването му

Комитетът счита, че всички справки за показанията „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp.“ или „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma bovis*“ трябва да бъдат изтрети от продуктова информация за ветеринарномедицински продукти, съдържащи тилозин, които се прилагат парентерално.

Тъй като горепосочените показания са били включени в информацията за продукта на тези ветеринарномедицински продукти в продължение на много години, Комитетът счита, че трябва да се предостави информация за премахване на показанието, следователно към информацията за продукта трябва да се добави следното предупредително изречение: „Данните за ефикасност не поддържат прилагането на тилозин за лечение на мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp.“.

Оценки и заключения за съотношението полза/риск

Въз основа на наличната информация Комитетът счита, че лечението на мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp. с ветеринарномедицински продукти, съдържащи тилозин, които се прилагат парентерално, е неефективно. В допълнение, Комитетът заключава, че неефективното антимикробно лечение с тилозин забавя поставянето на правилната диагноза, възпрепятства ефективните мерки за контрол и позволява разпространението на патогена, рискувайки по този

начин благополучието на животните, което води до тежки икономически загуби и риск от повишена употреба на антимикробни лекарства и резистентност.

При условие, че показанията „мастит при говеда, причинен от Mycoplasma spp.“ или „мастит при говеда, причинен от Mycoplasma bovis“ се изтрият от показанията на продуктите за парентерално приложение, съдържащи тилозин, Комитетът счита, че съотношението полза/риск на тези продукти може да продължи да се разглежда като положително.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Като се има предвид, че:

- при липсата на предклинични или клинични данни и в светлината на съвременните научни познания CVMP счита, че лечението на мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp. с ветеринарномедицински продукти, съдържащи тилозин, които се прилагат парентерално, е неефективно;
- CVMP счита, че неефективното антимикробно лечение на мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp. с тилозин забавя правилната диагноза, възпрепятства ефективните мерки за контрол и позволява разпространението на патогена, рискувайки по този начин здравето и благополучието на животните, което води до тежки икономически загуби и увеличаване на риска от антимикробна резистентност, дължаща се на повишената нужда от антимикробно лечение. Следователно CVMP заключава, че показанията „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp.“ или „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma bovis*“ вече не може да се запазят;

CVMP е препоръчал изменение на лицензите за употреба на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи тилозин, които се прилагат парентерално и са предназначени за лечение на мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp. (вж. Приложение I), за да се изменят кратката характеристика на продукта, етикета и листовката в съответствие с препоръчаните промени в продуктова информация, както е посочено в Приложение III. Освен това, показанията не трябва да се разрешава за подадените заявления за издаване на лиценз за употреба (вж. Приложение I).

Приложение III

Изменения в съответните точки на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Кратка характеристика на продукта

4.2 Показание(я) за употреба

Изтрийте, където е приложимо, показанието „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp.“. В случаите, когато показанието за даден продукт определя патогена, причиняващ мастит, като *Mycoplasma bovis*, показанието трябва също да бъде изтрито.

Да се добави към всички продукти:

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Данните за ефикасност не поддържат прилагането на тилозин за лечение на мастит при говедата, причинен от *Mycoplasma* spp.

4.9 Доза и начин на приложение

Изтрийте, където е приложимо, всички конкретни препоръки за дозиране, свързани с „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp.“. В случаите, когато показанието за даден продукт определя патогена, причиняващ мастит, като *Mycoplasma bovis*, инструкциите за дозиране трябва също да бъдат изтрити.

5.1 Фармакодинамични свойства

Изтрийте, където е приложимо, всички препратки към „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp. или *Mycoplasma bovis*“.

Етикет:

Изтрийте, където е приложимо, всички препратки към „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp. или *Mycoplasma bovis*“.

Листовка:

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Изтрийте, където е приложимо, показанието „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp.“. В случаите, когато показанието за даден продукт определя патогена, причиняващ мастит, като *Mycoplasma bovis*, показанието трябва също да бъде изтрито.

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН(И) НА ПРИЛАГАНЕ

Изтрийте, където е приложимо, всички конкретни препоръки за дозиране, свързани с „мастит при говеда, причинен от *Mycoplasma* spp.“. В случаите, когато показанието за даден продукт определя патогена, причиняващ мастит, като *Mycoplasma bovis*, инструкциите за дозиране трябва също да бъдат изтрити.

Да се добави към всички продукти:

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Данните за ефикасност не поддържат прилагането на тилозин за лечение на мастит при говедата, причинен от *Mycoplasma* spp.