

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтичната форма, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, животинските видове, начина на приложение, заявителите и притежателите на лиценз за употреба в държавите членки

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Австрия	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Австрия	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Австрия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Tylan 200 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	Тилози н база	200 mg/ml	инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Австрия	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Австрия	Vetoquinol Österreich GmbH Gußhausstraße 14/5 1040 Vienna Austria	Tylucyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Белгия	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Белгия	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Белгия	Eli Lilly Benelux NV Division Elanco Animal Health Markiesstraat 1 B-1000 Brussel Belgium	Tylan 200	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Белгия	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Белгия	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
България	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	PHARMASIN 50 solution for injection	Тилози н база	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
България	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -50 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Тилози н база	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
България	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
България	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
България	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
България	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pighs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Хърватия	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet, 200 mg/ml, otopina za injekciju za goveda i svinje	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Хърватия	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl, 200 mg/mL, otopina za injekciju za goveda i svinje	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Кипър	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilosin 200 mg/ml Solution for Injection for pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Кипър	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και χοίρους	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Чешка република	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet, 200mg/ml, Injekční roztok pro skot a prasata	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Чешка република	Vétoquinol s. r. o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	Tylucyl 200 mg/ml injekční roztok pro skot a prasata	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Дания	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Дания	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	TILJET	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Дания	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet.	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Дания	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Tylamasin	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Дания	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 2100 København Ø Denmark	Tylucyl	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Естония	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Естония	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Естония	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Финландия	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Финландия	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan vet	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Франция	Aniserve GmbH Geyerspergerstr. 27 80689 Munchen Germany	TYLOVECTIN 200 SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, CAPRINS ET PORCINS	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Франция	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Франция	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Франция	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Франция	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Франция	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution injectable pour bovis ovins caprins et porcins	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Франция	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Франция	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Германия	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Tylobel 25%	Тилози н база	250 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Германия	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Германия	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Германия	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goates	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Германия	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Германия	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Tylan 200	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Германия	Selectavet Dr. Otto Fischer Am Kögelberg 5 D-83629 Weyarn/Holzolling Germany	Tylosel-200	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Германия	Vetoquinol GmbH Reichenbachstr. 1 D-85737 Ismaning Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Гърция	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Гърция	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455 Alimos Greece	Tiljet	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Гърция	Eli Lilly Regional Operations GmbH, Elanco Animal Health, Kölblgasse 8 – 10, 1030 Vienna, Austria	Tylan 200	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Гърция	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Гърция	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Международно непатентно име (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Унгария	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Унгария	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest Hungary	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Унгария	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Унгария	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Ирландия	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Ирландия	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Ирландия	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ierland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Ирландия	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Ирландия	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Ирландия	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	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Италия	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Италия	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 20, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini, cani.	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Италия	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Италия	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ierland	Bilovet 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Италия	Eli Lilly Italia SpA Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino - FI Italy	TYLAN® 200, 200 mg/ml soluzione iniettabile, per bovini e suini.	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Италия	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	SUPRATIL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Италия	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	VETIL, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini e cani	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Италия	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Италия	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Латвия	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tylosine Ceva 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Латвия	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, aitām, kazām un cūkām	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Латвия	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Литва	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tilject 200 mg/ml injekcinis tirpals galvijams ir kiaulēms.	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Литва	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Литва	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Тилози н база	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Литва	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Люксембург	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Люксембург	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Люксембург	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Люксембург	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 mg oplossing voor injectie voor runderen, geitenen varkens	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Нидерландия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200 injectie oplossing voor injectie voor rund, kalf en varken	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Floris Veterinaire Produkten B.V. Kempenlandstraat 33-35 5262 GK Vught The Netherlands	Tylosine 20% P.I.	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Vetoquinol B.V. Postbus 3191 Hertogenbosch 5232 DD's Hertogenbosch The Netherlands	Tylucyl 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens.	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Норвегия	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Полша	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Полша	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	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Полша	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Полша	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 200	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Полша	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 50	Тилози н база	50mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Полша	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Полша	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13- 14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Португалия	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Португалия	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Португалия	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	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Португалия	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	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Португалия	Vétoquinol, Unipessoal Lda. Rua Consigliéri Pedroso, 123– Edifício H 2730-056 Barcarena Portugal	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Румъния	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Румъния	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Румъния	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Румъния	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Словашка република	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Словашка република	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Словашка република	Vétoquinol s.r.o Zámečnická 411 288 02 Nymburg Česká Republika	TYLUCIL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Словения	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Словения	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Испания	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Испания	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Испания	Ceva Salud Animal, S.A. Avinguda Diagonal, 609 - 615 08028 Barcelona Spain	TYLJET 200 MG/ML SOLUTION FOR INJECTION FOR CATTLE AND PIGS	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Испания	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	TRELACON 200.000 UI/ml SOLUCION INYECTIONABLE	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Испания	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTIONABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Испания	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	TILOSINA 200 mg/ml GANADEXIL solucion inyectable	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Испания	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TILOSIVEN 200 mg/ml SOLUCION INYECTIONABLE	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Испания	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TISERGEN 200 mg/ml	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Испания	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	TILOSUL	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Испания	Mevet Polígono Ind El Segre Avenida de la Industria, Parc 410 25191 Lleida, Lérida Spain	TILOVALL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Испания	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	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Швеция	Ceva Animal Health AB Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sweden	TILJET	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Швеция	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Швеция	Vetoquinol Scandinavia AB Torgattan 2 26521 Åstorp Sweden	Tylucyl	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Обединено кралство	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 Solution for Injection for Cattle, Goats and Pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Име	Между народ но непате нтно име (INN)	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Обединено кралство	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Обединено кралство	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Обединено кралство	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Обединено кралство	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL UK	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение
Обединено кралство	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Тилози н база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Прасета	Интрамускулно приложение

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на кратките характеристики на продукта

Цялостно обобщение на научната оценка на ветеринарномедицински продукти, съдържащи тилозин база (като единична активна субстанция), под формата на инжекционни разтвори за интрамускулно приложение при прасета (вж. Приложение I)

1. Въведение

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

Подадени са заявления съгласно член 13, параграф 1 на Директива 2001/82/ЕО, т.е. заявление за лиценз за употреба за генеричен продукт съгласно децентрализираната процедура за два ветеринарномедицински продукта, с референтна държава членка Франция (FR/V/0325/001/DC и FR/V/0326/001/DC). Референтният продукт е Tylan 200 инжекционен разтвор, който е лицензиран в различни държави членки. По време на децентрализираните процедури стана ясно, че има различни одобрени карентни срокове на прасета за „Tylan 200 инжекционен разтвор“ в целия Европейски съюз, вариращи от 5 до 46 дни. Освен това беше отбелязано, че в някои държави членки обемът на инжектиране е ограничен, докато в други не е. Дозировката на различните продукти също варира от 10 до 20 mg/kg телесно тегло на ден по интрамускулен път, прилагани в периодите от 3 до 5 дни. По-голямата част от продуктите (124 от 132) трябва да се прилагат при 10 mg/kg телесно тегло на ден. За четири продукта препоръчителната дозировка е 20 mg/kg телесно тегло на ден, а за останалите четири продукта е 10 mg/kg телесно тегло два пъти на ден.

Франция счете, че е необходимо да сезира Комитета по лекарствените продукти за ветеринарна употреба CVMP в интерес на защитата на безопасността на потребителите в Съюза и поиска от Комитета да прегледа всички налични данни за изчерпване на остатъчните вещества и да препоръча карентен срок за всички ветеринарномедицински продукти, съдържащи тилозин база (като единична активна субстанция), представени като инжекционни разтвори за интрамускулно приложение при прасета.

2. Обсъждане на наличните данни

Качествен и количествен състав

Получена е информация относно състава на засегнатите продукти (n=132). За 127 продукта концентрацията на тилозин е 200 mg тилозин база/ml. За четири продукта концентрацията е 50 mg тилозин база/ml, а за един продукт е 250 mg тилозин база/ml.

Независимо от концентрацията на тилозин лекарствената форма на всички засегнати продукти е много подобна. Всички лекарствени форми имат пропилен гликол и вода като основни помощни вещества и бензилов алкохол и/или етанол като консерванти, които присъстват в продукта в много ниски концентрации. Пропилен гликолът присъства в различни концентрации, но в граници, в които не се очаква да повлияе значително върху вискозитета на продукта и следователно върху абсорбцията на активната съставка. Независимо от концентрацията на пропилен гликол или на типа консервант всички продукти имат сходни целеви стойности на pH и

плътността на продуктите е много близка до тази на водата. Следователно се очаква всички лекарствени форми да имат едно и също поведение по отношение на абсорбцията му на мястото на инжектиране.

Изчерпване на остатъчните вещества в свинското месо и вътрешни органи

Съществуват седем изследвания на остатъчните вещества, проведени при прасета, от употребата на инжекционен разтвор на тилозин, прилаган интрамускулно. Проведени са шест изследвания с Tylan 200 mg/ml, Tisergen 200 mg/ml, Bilosin 200 mg/ml или Tilosina 200 mg/ml. За едно изследване лекарствената форма на използвания продукт не е известна.

Съществуват две изследвания на изчерпването на остатъчните вещества, отговарящи на добрата лабораторна практика (ДЛП). Едно от изследванията е проведено през 1990 г. с продукта Tylan 200 mg/ml инжекционен разтвор. Телесното тегло на третираните прасета варира между 19 и 26 kg. Групи от 6 животни са третирани с доза от 10 mg/kg телесно тегло веднъж дневно в продължение на 5 дни, с максимален обем на инжектирана доза 1,3 ml. Животните са заклани 6 часа и 3, 7, 14 и 28 дни след последното приложение. Бъбреците, черният дроб, кожата + мазнината, мускулите и мястото на инжектиране (основно място 200 g) са анализирани с помощта на HPLC-UV метод за остатъчните вещества от тилозин с граница на количествено определяне от 50 µg/kg (т.е. половината от стойността на максимално допустима граница на остатъчните вещества (МДГОВ) от 100 µg/kg). След 3 дни тилозин е открит само на мястото на инжектиране. Седем дни след последната инжекция остатъчните вещества във всички проби на местата на инжектиране са под МДГОВ. От това изследване карентният срок, който може да бъде определен за дозировка от 10 mg/kg телесно тегло на ден в продължение на 5 последователни дни, и изчислен въз основа на „алтернативния“ метод за определяне на карентния срок, в съответствие със забележката на CVMP за ветеринарна употреба за указания относно подхода при хармонизиране на карентните срокове (ЕМЕА/CVMP/036/95)¹ с 30% период на безопасност, е 10 дни. Максималният обем на инжектиране, проучен в това изследване (1,3 ml) обаче е по-малък от препоръчителния обем, тъй като животните в изследването са леки (VICH GL 48 препоръчва свинете да са с тегло между 40 и 80 kg). Следователно, ако това трябва да се екстраполира за по-големи прасета (прасета за угояване или свине), общата доза ще трябва да бъде разделена на многократни инжекции, което не се счита за осъществим вариант. Следователно се счита, че това изследване не може да бъде използвано за определяне на карентен срок за прасета за съответните продукти в настоящата процедура по сезиране.

Другото изследване за изчерпване на остатъчните вещества, отговарящо на ДЛП, е проведено през 2010 г. с продукта Tisergen 200 mg/ml. Изследването е в голяма степен проведено в съответствие с настоящите стандарти. Въпреки това, някои от пробите на местата на инжектиране, взети от третираните прасета, са под теглата, препоръчани от указанията на CVMP за 500 g ± 20 % за основната проба и 300 g ± 20 % (ЕМЕА/CVMP/542/03)², и варират между 366—440 g (основна проба) и 215—288 g (проба, заобикаляща мястото на инжектиране). pH на изследвания продукт (от сертификата за анализ) е малко по-киселинен от този на Tisergen 200, докладван в спецификациите на продукта на крайния продукт, но CVMP счита, че малката промяна в pH не оказва влияние върху получените резултати по отношение на изчерпването на остатъчните вещества. Телесното тегло на прасетата, използвани за изследването, варира между 45,08 kg и 54,56 kg (в съответствие с препоръката на VICH GL 48). Групи от 6 животни са третирани с доза от 20 mg/kg телесно тегло веднъж дневно в продължение на 5 дни, с максимален обем на инжектирана доза от 5,5 ml. Животните са заклани 7, 12, 17, 22 и 27 дни

¹ Забележка на CVMP с указания относно подхода при хармонизиране на карентните срокове (ЕМЕА/CVMP/036/95) – [връзка](#)

² Указания на CVMP относно остатъчните вещества на мястото на инжектиране (ЕМЕА/CVMP/542/03-FINAL) – [връзка](#)

след последното приложение. Бъбреците, черният дроб, кожата + мазнината, мускулите и мястото на инжектиране (основно място и заобикаляща част) са анализирани с помощта на валидиран HPLC-UV метод за тилозин А, маркера за остатъчни вещества, с граница на количествено определяне от 50 µg/kg (половината от стойността на максимално допустимата граница на остатъчните вещества (МДГОВ)). Количествено определяни нива на тилозин А са измерени само в проби от двете първи времеви точки на клането (7 дни и 12 дни след последното приложение). В мускулите, черния дроб, бъбреците и кожата + мазнината концентрациите на тилозин А са под МДГОВ (100 µg/kg) във всички моменти във времето. На мястото на инжектиране концентрациите на тилозин А са били над границата на количествено определяне в 5 от 6 проби и над МДГОВ при 2 от 6 животни в 7-ия ден след последното приложение. На 12-ия ден след последното приложение само една проба е над границата на количествено определяне. Следователно карентният срок, който може да бъде получен от данните от това изследване, базиран на дозировка от 20 mg/kg телесно тегло на ден в продължение на 5 последователни дни и използване на „алтернативния“ метод с 30% период на безопасност (като се вземе предвид пробата над количественото ограничение (LOQ) на 12-ия ден) е 16 дни с ограничен обем на инжектиране от 5 ml.

Трето изследване, неотговарящо на ДЛП, е проведено през 1992 г. с продукта Bilosin 200 mg/ml инжекционен разтвор. Дизайнът на това изследване не съответства на настоящите стандарти. Телесното тегло на прасетата, използвани за изследването, варира между 64 и 77 kg. Групи от по 4 животни са третирани с доза от 5 ml от продукта на животно, т.е. 12,5—15,6 mg/kg на всеки 12 часа в продължение на 3 дни и са заклани съответно 7, 14 и 21 дни след последното приложение. Бъбреците, черният дроб, мускулите и мястото на инжектиране са анализирани с помощта на частично валидиран микробиологичен метод за тилозин с граница на откриване 200 µg/kg (т.е. два пъти по-висока от МДГОВ). В мускулите и бъбреците всички концентрации на тилозин са под границата на откриване във всички времеви точки. На мястото на инжектиране концентрациите на тилозин са по-високи от границата на откриване и МДГОВ при две животни на 7-ия ден след последното приложение и след това намаляват под границата на откриване на 14 и 21 ден. В черния дроб концентрациите на тилозин са по-високи от границата на откриване и МДГОВ при всички животни на 7-ия ден след последното приложение, а при три животни на 14-ия ден след последното приложение (между 210 и 320 µg/kg) и след това намаляват под границата на откриване на 21-ия ден. Резултатите от това изследване са трудни за интерпретиране, тъй като не може да се прецени каква част от концентрацията на тилозин, открита с този метод, е тилозин А (тъй като маркерният остатък за МДГОВ е тилозин А). Метаболизмът в черния дроб е важен и е вероятно делът на тилозин А да намалее в сравнение с този на първоначалния продукт. Например, данни от телата показват, че 4 часа след интрамускулно приложение тилозин А представлява 36,7 %, 31 % и 70 % от микробиологичните остатъци, налични съответно в бъбреците, черния дроб и мускулите, но няма информация за инжектирането (ЕМА, 1997 г.)³. CVMP счита, че от това изследване не може да се установи надежден карентен срок поради гореспоменатите недостатъци, но най-съществено в резултат от използването на микробиологичен метод за откриване на остатъчните вещества от тилозин и свързаната с него висока границата на откриване е над МДГОВ.

Две изследвания на остатъчните вещества при прасета, които не отговарят на ДЛП, са проведени през 1993 г. с продукта Bilosin 200 mg/ml инжекционен разтвор. Дизайнът на тези изследвания съответства на настоящите стандарти. Телесното тегло на прасетата, използвани за изследването, варира между 63,50 и 82,55 kg. Групи от по 4 животни са третирани с доза от 5 ml от продукта на животно, т.е. 12,1—15,7 mg/kg на всеки 12 часа в продължение на 3 дни и са заклани съответно

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

21, 28 и 35 дни след последното приложение. Бъбреците, черният дроб, мазнината, кожата, мускулите и мястото на инжектиране (няма информация за проба от мястото на инжектирането) са анализирани с помощта на частично валидиран микробиологичен метод за тилозин с граница на количествено определяне 100 µg/kg (т.е. два пъти по-висока от МДГОВ). В мускулите, мазнината, кожата, бъбреците и мястото на инжектиране всички концентрации на тилозин са под границата на количествено определяне (100 µg/kg) на 21-ия, 28-ия и 35-ия ден. В черния дроб концентрациите на тилозин са по-високи от МДГОВ на 21-ия и 28-ия ден след последната доза, а след това намаляват под МДГОВ на 35-ия ден. Както в предишното изследване, резултатите от тези изследвания на остатъчните вещества, които не отговарят на ДЛП, са трудни за интерпретиране и използване за целите на установяване на карентни срокове, особено тъй като този метод не позволява да се прецени каква част от концентрацията на тилозин, открита с този микробиологичен метод, съответства на тилозин А. В резултат на това CVMP счита, че не може да се установи надежден карентен срок от това изследване поради многобройните недостатъци на изследването (по-специално използването на микробиологичния метод).

Допълнително рецензирано изследване, проведено от Prats *et al.* 2002⁴ с Tilosina 200 mg/ml беше представено. В публикацията няма информация за състоянието на ДЛП на изследването и дизайнът на изследването не е в съответствие с всички действащи стандарти. Теглото на прасетата варираше между 28 и 32 kg. Групи от по 4 животни са третирани с доза от 10 mg/kg телесно тегло веднъж дневно в продължение на 5 дни и са заклани съответно 3, 7, 10 и 14 дни след последното приложение. Бъбреците, черният дроб, кожата + мазнината, мускулите и мястото на инжектиране (основно място 250 g) са анализирани с помощта на HPLC-UV метод за тилозин А, маркера за остатъчни вещества, с граница на количествено определяне от 50 µg/kg. На 10 и 14 ден след последното приложение всички проби са били под границата на количествено определяне. В черния дроб концентрациите на тилозин А са били под МДГОВ (100 µg/kg) във всички моменти във времето. В мускулите, една проба е равна на МДГОВ на 7-ия ден след последното приложение. В бъбреците и кожата + мазнината една проба е над МДГОВ на 3-ия ден и на 7-ия ден след последното приложение. На мястото на инжектиране концентрациите на тилозин А са над МДГОВ във всички проби на 3-ия и 7-ия ден след последната доза. Максималният обем на инжектиране е оценен на под 1,6 ml, като се има предвид телесното тегло на изследваните животни. Карентният срок, който може да бъде получен от този набор от данни, въз основа на алтернативния метод с 30% период на безопасност и свързан с доза от 10 mg/kg телесно тегло на ден в продължение на 5 последователни дни, е 13 дни с ограничен обем на инжектиране от 1,6 ml. Следователно, ако това трябва да се екстраполира за по-големи прасета (прасета за уговяване или свине), общата доза ще трябва да бъде разделена на многократни инжекции, което не се счита за осъществим вариант. Поради тази причина се счита, че това изследване не може да бъде използвано за определяне на карентен срок за прасета за съответните продукти в настоящата процедура по сезиране.

Допълнително рецензирано изследване на остатъчните вещества при прасета (Moats *et al.* 1985 г.⁵) се провежда с тилозинов продукт, за който няма налична информация за състава. Дизайнът на проучването съответства на настоящите стандарти. Телесното тегло на третираните прасета варира между 80 и 110 kg. Групи от по 3 животни са третирани с единична доза от 8,8 mg тилозин на килограм телесно тегло и са заклани съответно 4 часа и 1, 2, 4 и 8 дни след последното приложение. Бъбреците, черният дроб, мускулите и мястото на инжектиране (няма информация за проба от мястото на инжектирането) са анализирани два месеца след експеримента (няма информация за условията на съхранение и стабилността на тилозин), с

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

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

помощта на метода HPLC-UV за тилозин с граница на откриване под 100 µg/kg, както и с помощта на микробиологичен метод за тилозин, с граница на откриване около 500 µg/kg и за която няма данни за валидиране. В мускулите, черния дроб и бъбреците не са открити концентрации на тилозин 24 часа след последното приложение с нито един от аналитичните методи. На мястото на инжектиране концентрациите на тилозин не са открити 48 часа след последното приложение с нито един от двата метода. Предвид броя на установените недостатъци CVMP не може да получи карентен срок от това изследване. Отбелязва се обаче, че в сравнение с другите докладвани изследвания, само след 48 часа след последното приложение всички остатъчни вещества са под МДГОВ. Въпреки това, при липса на информация относно стабилността на пробите по време на тяхното съхранение, този резултат е силно съмнителен.

Допълнително изследване на остатъчните вещества, проведено с Tylan 200, е обобщено в един от докладите на Съвместния експертен комитет на ФАО/СЗО по хранителни добавки (1991 г.)⁶. Това изследване е подадено с първоначалното заявление за лиценз за употреба за Tylan 200 във Франция. Дизайнът на изследването не съответства на настоящите стандарти. Телесното тегло на третираните прасета е приблизително 120 kg. Групи от 3 животни са третирани с доза от 8,8 mg/kg телесно тегло 2 пъти дневно в продължение на 3 дни с максимален обем на инжектирана доза от 5 ml и са заклани съответно 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28 и 35 дни след последното приложение. Бъбреците, черният дроб и мястото на инжектиране (основно място: 100-110 g) са анализирани с помощта на микробиологичен метод за тилозин с граница на количествено определяне от 100 µg/kg, равна на МДГОВ, и за която няма данни за валидиране. Остатъчните вещества остават най-дълго на мястото на инжектиране и все още са над МДГОВ на 21-ия ден след последното приложение за 1 от 3 животни. На 28-ия ден след последното приложение остатъчните вещества в пробите на мястото на инжектиране са се изчерпали под нивото на границата на количествено определяне от 100 µg/kg. Прави впечатление, че остатъчните вещества във всички останали тъкани в пробата (бъбреци и черен дроб), са под съответните МДГОВ до 14 дни след последното приложение. Не може да се направи заключение въз основа на това изследване поради много лошото докладване и поради факта, че то се основава на микробиологичен метод, който не позволява да се прецени каква част от откритата концентрация на тилозин съответства на тилозин А.

Обсъждане

В обхвата на тази процедура по сезиране са 132 продукта. Лекарствената форма на всички засегнати продукти е много подобна, с малки разлики по отношение на концентрациите на използваните помощни вещества и на активното вещество тилозин. Счита се, че незначителните разлики в концентрациите на същите помощни вещества не оказват влияние върху изчерпването на остатъчните вещества от мястото на инжектиране. Като се има предвид сходството на лекарствените форми на всички продукти, включени в сезирането, и като се има предвид, че незначителните разлики в концентрациите на тилозин и помощни вещества няма да повлияят на изчерпването на остатъчните вещества в свинските тъкани, CVMP счита, че надеждни данни от най-сериозните изследвания могат да се използват за извличане на карентни срокове за всички продукти, разглеждани в настоящата процедура по сезиране.

Седем изследвания на остатъчните вещества при прасета са предоставени на CVMP. Въз основа на данните от всички налични изследвания на изчерпването на остатъчните вещества Комитетът също така заключава, че мястото на инжектиране е тъканта, определяща остатъчните вещества. От всичките седем налични изследвания CVMP заключава, че изследването с продукта Tisergen 200 mg/ml, отговарящо на ДЛП и проектирано в съответствие с действащите стандарти, е най-

⁶ JECFA (1991 г.). 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.

надеждното налично изследване и може да се използва за извличане на карентен срок за прасета за всички засегнати продукти (независимо че рН на продукта, използван за това изследване, е малко по-киселинен, от рН, посочен в спецификациите на продукта). От това изследване данните показват, че на 12-ия ден след последното приложение само една проба е над границата на количествено определяне от 50 µg/kg и под МДГОВ (100 µg/kg). Допълнителен коефициент за безопасност от 30% е добавен с помощта на „алтернативния“ метод, което е довело до карентен срок от 16 дни.

Въз основа на резултатите от изследването за изчерпване на остатъчните вещества, проведено с продукта Tisergen 200 mg/ml при прасета, Комитетът заключава, че трябва да се прилага карентен срок от 16 дни с ограничение на обема на инжектиране от 5 ml, за продуктите, разглеждани в настоящата процедура по сезиране, съдържащи концентрация на тилозин до 200 mg тилозин база на ml. За ветеринарномедицинския продукт Tylobel 25%, съдържащ 250 mg тилозин база на ml (притежател на лиценз за употреба: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) Комитетът счита, че общото количество инжектируем тилозин, което трябва да бъде приложено, трябва да бъде равно на това на другото изследване за изчерпване на остатъчните вещества с продукта Tisergen 200 mg/ml и от което се извлича карентния срок за всички други разглеждани продукти. Като се има предвид, че в изследването с продукта Tisergen 200 mg/ml максималната инжектирана концентрация на тилозин е 1 g (5 ml * 200 mg/ml), тогава максималният обем на инжекция за Tylobel 25 % трябва да бъде ограничен до 4 ml. След това допълнителен коефициент на безопасност 10 % се счита за подходящ, за да се отчетат всички несигурности по отношение на въздействието на по-малък обем на инжектиране върху скоростта на абсорбция на тилозин на мястото на инжектиране. Следователно карентният срок на Tylobel 25% (притежател на лиценз за употреба: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) трябва да бъде 18 дни, като ограничението на обема на инжектиране е 4 ml.

3. Оценка полза-риск

Въведение

Поискано е CVMP да преразгледа всички налични данни за изчерпване на остатъчните вещества за ветеринарномедицинските продукти, съдържащи тилозин база и представени под формата на инжекционен разтвор за интрамускулно приложение при прасета, както и да препоръча карентни срокове за месо, вътрешни органи и мляко, получени от третирани прасета.

Оценка на ползата

Въпреки че ефикасността на съответните продукти при прасета не е специално оценена като част от това сезиране, оценяваните продукти се считат за ефективни за лечение на заболявания, причинени от чувствителни организми при прасета.

Оценка на риска

Качеството, безопасността на целевите животни, безопасността на потребителите, рискът за околната среда за засегнатите ветеринарномедицински продукти не се оценяват в тази процедура по сезиране.

Установен е риск по отношение на продължителността на разрешените карентни срокове за прасета (месо и вътрешни органи), които за някои продукти може да са недостатъчни да позволят остатъчните количества тилозин да паднат под разрешените МДГОВ във всички ядивни тъкани до края на карентния срок, създавайки по този начин риск за консуматорите на месо и вътрешни органи от прасета, третирани с тези продукти.

Въз основа на собствени изследвания на изчерпването на остатъчните вещества от тъкани на прасета може да се изведе карентен срок на свинско месо и вътрешни органи от 16 дни с ограничение на обема на инжектиране до 5 ml за всички продукти, с изключение на продукта Tylobel 25 % (притежател на лиценз за употреба: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), за който се запазва карентен срок от 18 дни с ограничение на обема на инжектиране до 4 ml. Екстраполирането на данните е направено въз основа на състава на ексципиентите на съответните продукти.

Управление на риска или мерки за ограничаване на въздействието

За да гарантира безопасността на потребителите на храни и хранителни продукти, произхождащи от животни, третирани с продукти, съдържащи тилозин, Европейската комисия определи МДГОВ за тилозин в ядивните тъкани на прасета. За да се изчерпят произлизащите от тилозин остатъчни вещества под МДГОВ, трябва да се предвиди достатъчно време между третирането и клането.

Комитетът счита, че за съответния продукт разликите в концентрациите на помощните вещества няма да доведат до различни скорости на абсорбция от мястото на инжектиране.

Надеждно изследване за изчерпване на остатъчните вещества, отговарящо на ДЛП, беше предоставено от един от притежателите на лиценз за употреба, включени в процедурата, и данните позволиха препоръката за 16-дневен карентен срок за месо и карантии за 131 засегнати продукта, т.е. за продукти, съдържащи 50 mg/ml и 200 mg/ml тилозин като инжекционен разтвор за интрамускулна употреба при прасета, като същевременно се ограничава обемът на инжектиране до 5 ml и до 18-дневен карентен срок за месо и вътрешни органи за един засегнат продукт (Tylobel 25 % (притежател на лиценз за употреба): Bela-Pharm GmbH & Co.KG)), като ограничава обема на инжектиране до 4 ml. Допълнителният коефициент на безопасност от 10 % се добавя към последното, за да отчете по-високата концентрация на тилозин и следователно да отчете каквито и да е несигурности по отношение на въздействието на по-нисък обем на инжектиране върху абсорбцията на тилозин на мястото на инжектиране.

Оценка и заключения на съотношението полза/риск

Като разгледа основанията за сезиране и наличните данни, CVMP стигна до заключението, че за 131 разглеждани продукта, както е посочено в Приложение I, карентните срокове за месо и карантии, получени от третирани прасета, следва да бъдат изменени на 16 дни, а обемът на инжектиране да бъде ограничен до 5 ml. За един разглеждан продукт (Tylobel 25 % (притежател на лиценз за употреба: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)), карентният срок трябва да бъде изменен на 18 дни и обемът на инжектиране трябва да бъде ограничен до 4 ml.

За тези засегнати ветеринарномедицински продукти общото съотношение полза/риск остава положително, при условие че се изпълнят препоръчаните промени в продуктова информация (вж. Приложение III).

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

Като се има предвид, че:

- от предоставените данни лекарствената форма на съответните продукти е много сходна, което позволява използването на данни от надеждно изследване на остатъчните вещества от тилозин при прасета, които да бъдат използвани за определяне на карентни срокове за всички засегнати продукти;

- беше проведено изследване за изчерпване на остатъчните вещества, отговарящо на ДЛП, с помощта на инжекционен разтвор на тилозин, използван интрамускулно при прасета, и от което могат да се определят карентни срокове за месо и вътрешни органи на третирани прасета за всички засегнати продукти, както е посочено в Приложение I. Карентните срокове се считат за адекватни, за да се гарантира безопасността на потребителите, когато обемът на инжектиране е бил ограничен;
- въз основа на данни за изчерпване на остатъчните вещества при прасета CVMP счита, че карентните срокове за тилозин за месо и вътрешни органи, получени от третирани прасета, следва да бъдат изменени, за да се гарантира безопасността на потребителите, както е посочено в Приложение III;
- CVMP счита, че цялостното съотношение полза/риск за продуктите съгласно тази процедура (вж. Приложение I) остава положително съгласно измененията в продуктовата информация;

CVMP препоръчва промени на лицензите за употреба на ветеринарномедицински продукти, съдържащи тилозин база (като единична активна субстанция), представен под формата на инжекционни разтвори за интрамускулна употреба при прасета (вж. Приложение I), за да се изменят кратките характеристики на продукта, етикетите и листовките за употреба в съответствие с препоръчаните промени в продуктовата информация, както е посочено в приложение III.

Приложение III

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

A. За Tylobel 25 %, включен в списъка в Приложение I (Притежател на лиценз за употреба: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)

4.9 Доза и начин на приложение

При прасета не трябва да се прилага повече от 4 ml на едно място на инжектиране.

4.11 Карентен срок/карентни срокове

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 18 дни.

Етикет

8. КАРЕНТЕН СРОК

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 18 дни.

Листовка за употреба

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

При прасета не трябва да се прилага повече от 4 ml на едно място на инжектиране.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 18 дни.

В. За всички останали продукти, включени в списъка в Приложение I

Кратка характеристика на продукта

4.9 Доза и начин на приложение

При прасета не трябва да се прилага повече от 5 ml на едно място на инжектиране.

4.11 Карентен срок/карентни срокове

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 16 дни.

Етикет

8. КАРЕНТЕН СРОК

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 16 дни.

Листовка за употреба

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

При прасета не трябва да се прилага повече от 5 ml на едно място на инжектиране.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 16 дни