

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 лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Австрия	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Австрия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Австрия	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кучета, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Австрия	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
България	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
България	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Тилозин база	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Котки, говеда, кучета, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
България	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кучета, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
България	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Тилозин база	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Котки, говеда, кучета, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
България	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Германия	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Германия	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Германия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Гърция	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Гърция	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Тилозин тартарат	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Гърция	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Гърция	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Тилозин тартарат	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, овце, свине, кучета, котки	Овце: Интрамускулно
Гърция	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Тилозин тартарат	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, овце, свине, кучета, котки	Овце: Интрамускулно
Дания	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Дания	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Дания	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Естония	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Естония	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Ирландия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Ирландия	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Ирландия	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Испания	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Испания	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Испания	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Италия	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Италия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Латвия	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond	LV Macrolan	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно.

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
	Estonia						
Латвия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Литва	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Тилозин база	50 mg/ml	Инжекционен разтвор	Котки, говеда, кучета, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Литва	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Полша	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Полша	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Полша	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a Warszawa 03-715 Poland	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Португалия	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Португалия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Румъния	S.C. Pasteur - Filiala Filipesti Str. Principala, nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Тилозин тартарат	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Овце	Овце: Интрамускулно
Румъния	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Тилозин тартарат	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Овце	Овце: Интрамускулно
Румъния	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Румъния	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Унгария	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Унгария	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Франция	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Франция	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Овце	Овце: Интрамускулно

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Заявител/Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
	Ireland						
Франция	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно
Франция	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Овце	Овце: Интрамускулно
Франция	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Тилозин база	200 mg/ml	Инжекционен разтвор	Говеда, кози, свине, овце	Овце: Интрамускулно

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на кратките характеристики на продукта, етикетите и листовките

Цялостно обобщение на научната оценка на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи тилозин, които се предлагат под формата на инжекционни разтвори за приложение при овце (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. Той е неефективен срещу *Enterobacteriaceae*. Тилозин 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.

Подадено е заявление съгласно член 13, параграф 1 на Директива 2001/82/ЕО, т.е. заявление за лиценз за употреба за генеричен продукт в рамките на децентрализираната процедура, за ветеринарномедицинския продукт Tylojectin, съдържащ 200 mg тилозин на ml, с референтна държава членка Франция (FR/V/0323/001/DC). Референтният продукт е Tylan 200 инжекционен разтвор, който е лицензиран в различни държави членки.

Прилагането на генеричния продукт (Tylojectin) се отнася за говеда, свине, овце и кози като видовете животни, за които е предназначен ВМП, което е в съответствие с референтния продукт, лицензиран във Франция (Tylan 200). В някои държави членки обаче, включително в Нидерландия, референтният продукт не е лицензиран за употреба при овце.

Предложеният карентен срок за овче месо за генеричния продукт Tylojectin е 42 дни, в съответствие с френския референтен продукт Tylan 200.

От информацията за референтния продукт (Tylan 200), предоставена от референтната държава членка Франция, става ясно, че карентният срок за овце се основава на екстраполация от карентния срок за говеда от 28 дни. Не са налични специфични данни за остатъчни вещества за овцете като вида животни, за които е предназначен ВМП.

Съгласно действащото законодателство и съответните насоки карентните срокове за максимално допустимите граници на остатъчните вещества трябва да бъдат установени на базата на данни за изчерпване на остатъчните вещества по видове за всички основни видове, отглеждани за храна. Овцете (месото) се считат за основна вид, отглеждан за храна. Ръководството на CVMP относно изискванията за безопасност и за данни за остатъчни вещества за ветеринарномедицински продукти, предназначени за малка употреба или за второстепенни видове (MUMS)/ограничен пазар (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)¹ позволява екстраполиране на карентния срок между животинските видове, но само от основен вид към второстепенен вид.

При липса на данни за изчерпване на остатъчните вещества при основния вид животни овцете, Нидерландия счита, че карентният срок за овце, третирани с референтния продукт (Tylan 200) не е достатъчно обоснован. Поради това уместността на карентния срок за овцете, третирани с референтния продукт, е несигурна.

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

Отбелязано е, че съществуват различни одобрени карентни срокове за овце (мляко, месо и вътрешни органи), третирани с ветеринарномедицински продукти, съдържащи тилозин, които се предлагат под формата на инжекционен разтвор, който да се прилага на овце в целия ЕС, напр. месо и вътрешни органи от овце от 8 дни до 42 дни; овче мляко от 4 дни до 7 дни. Поради това Нидерландия счита, че в интерес на защитата на безопасността на потребителите в Съюза е необходимо въпросът да бъде отнесен до CVMP и поиска Комитетът да преразгледа всички налични данни за изчерпване на остатъчните вещества и да препоръча карентни срокове за овце (месо и вътрешни органи и мляко).

2. Обсъждане на наличните данни

Качествен и количествен състав

Получена е информация относно състава на засегнатите продукти (n=50). За три от продуктите концентрацията на тилозин е 50 mg/ml, а за останалите 47 продукта тя е 200 mg/ml.

Независимо от концентрацията на тилозин, формата на 49 от засегнатите продукти е много подобна. За тези 49 продукта изброените ексципиенти са бензилов алкохол и пропиленгликол (с малки разлики в концентрациите между продуктите), както и малки концентрации на различни регулатори на pH. В рамките на тази група от 49 продукта, повечето продукти съдържат като активна субстанция тилозин база, а само пет продукта съдържат тилозин тартарат. Счита се, че химичните форми на активната субстанция, като тилозин база или тилозин тартарат, имат сходно поведение (FAO, 2006²), а тилозин, който е слаба основа с pK_a от 7,73, може да се очаква да йонизира и да образува соли при физиологични условия (т.е. при pH 7,4). Следователно, не се счита, че химическата форма влияе върху абсорбцията на остатъчните вещества от тъканите (включително мястото на инжектиране). Разликите в концентрациите на бензиловия алкохол и пропиленгликола, както и в регулаторите на pH, също се счита, че не оказват влияние върху абсорбцията на остатъчните вещества от тъканите и мястото на инжектиране.

За един продукт (Tilocen) вместо пропиленгликол се използва разтворителят полиетилен гликол 400. Счита се, че незначителните разлики в концентрациите на едни и същи ексципиенти нямат влияние върху изчерпването на остатъчните вещества, но различните разтворители могат да имат ефект върху вискозитета на лекарствените форми, което може да повлияе върху абсорбцията. В тази връзка, публикуваните данни показват, че скоростта на абсорбция на мястото на инжектиране е обратно пропорционална на вискозитета на продукта, т.е. колкото по-висок е вискозитетът, толкова по-бавна е скоростта на абсорбция (Kakemi *et al.*, 1972³). Като се има предвид, че вискозитетите на пропиленгликол и полиетилен гликол 400 са различни, не може да се изключи значимо влияние върху абсорбцията и изчерпването на остатъчните вещества, и следователно върху карентните срокове, необходими за тилозин инжекционни разтвори с тези различни ексципиенти.

Елиминиране на остатъчните вещества в месо и вътрешни органи от овце

Две от проучванията за изчерпване на остатъчните вещества са подадени от двама от засегнатите притежатели на лиценз за употреба. Резултатите от едно от проучванията не могат да се използват, тъй като липсват данни за концентрациите на остатъчните вещества в мястото на инжектиране. Другото подадено проучване е проучване, съвместимо с принципите на ДЛП, на

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

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

остатъчните вещества при третиране с тилозин инжекционен разтвор, проведено при овце чрез интрамускулно приложение. Проучването е проведено с продукта Tylosin/Anafasis, съдържащ бензилов алкохол и пропиленгликол като ексципиенти. От това проучване мястото на инжектиране се потвърждава като тъканта, определяща карентния срок. Данните от това проучване не могат да се използват като основа за екстраполиране на карентния срок за единствения продукт, съдържащ ексципиента полиетилен гликол 400 (Tilocen, притежател на лиценз за употреба: A. Nikolakopoulos S.A), тъй като не могат да се изключат разлики между абсорбцията на остатъчните вещества от мястото на инжектиране за тези два продукта (т.е. предвид разликите във вискозитета на продукти с различни ексципиенти), както е споменато в точката по-горе.

Резултатите от това проучване за остатъчни вещества са използвани за установяване на карентните срокове за останалите 49 от 50-те засегнати продукта, т.е. за всички продукти, които се считат за сравними качествено по отношение на ексципиентите.

Проучването за остатъчни вещества е проведено при овце в доза от 10 mg/kg телесно тегло (тт), прилагана на всеки 12 часа в продължение на 3 последователни дни. Концентрациите на тилозин в тъканите (мускул, мазнина, черен дроб, бъбрек и място на инжектиране) са измерени на 3, 7, 10 и 21 дни след третирането, като се използва валидираният метод високоефективна течна хроматография. Препоръчителното лечение и доза Tylosin/Anafasis е 10 mg/kg телесно тегло за 3—5 дни, въпреки че при повечето продукти се препоръчват само 3 дни лечение. Тъй като животните в проучването са лекувани два пъти дневно, за разлика от обичайно препоръчваното веднъж дневно приложение, може да се счита, че дизайнът на проучването представлява най-лошият сценарий. В това проучване обаче са идентифицирани допълнителни недостатъци, а именно броят на лекуваните животни (n=3) е под необходимия за VICH GL 48⁴, животните са много млади (12 kg средно тегло), както и вземането на проби от мястото на инжектиране не включва проба от външния пръстен.

След анализ на данните за остатъчните вещества на мястото на инжектиране, като се използва препоръчителният статистически софтуер на EMA (WT 1.4), е направено заключението, че не всички статистически изисквания (т.е. F-тест) са изпълнени. Поради това Комитетът използва „алтернативния“ метод за определяне на карентния срок в съответствие с документа с насоки на CVMP относно подхода за хармонизация на карентните срокове (EMEA/CVMP/036/95)⁵. На 21-ия ден след прилагането на последната доза, концентрациите на остатъчните вещества във всички проби от мястото на инжектиране са под установената максимално допустима граница на остатъчни вещества (МДГОВ) за тилозин в овче месо от 100 µg/kg. Счита се, че е необходим допълнителен фактор на безопасност от 30 % с оглед на ограничения брой третирани животни (n=3), теглото им (12 kg средно тегло) и следователно малкия обем на инжектиране, необходим за третирането на тези три агнета (0,6 ml), заедно с липсата на анализ на проби от пръстена около мястото на инжектиране, което води до карентен срок от 28 дни.

Отбелязано е, че този продукт може да се използва при възрастни овце и че възрастните овце ще се нуждаят от лечение с по-високи обеми на инжектиране. Тъй като карентният срок е установен, като се взема предвид запазването на остатъчните вещества в местата на инжектиране, а по-високият обем на инжектиране може да доведе до по-високи локални остатъчни вещества в местата на инжектиране, при възрастни овце, лекувани с тилозин интрамускулно, ще е необходим по-дълъг карентен срок. Като се има предвид, че съгласно

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

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

настоящите стандарти проучванията за изчерпване на остатъчните вещества следва да се провеждат при животни, които са представителни за целевата популация, не е било възможно да се получат такива данни в контекста на тази процедура по сезиране. Следователно, възможност за преодоляване на липсата на данни при възрастни овце би било обемът на инжектиране да се ограничи до обема, използван в проучването за остатъчни вещества, налично с Tylosin/Anafasis (от 0,6 ml). Въпреки това, тъй като ограничаването на обема на инжектиране ще изисква възрастните животни да се инжектират 8 до 10 пъти на доза за лечение, това не се счита за подходящо както от практическо съображение, така и във връзка с хуманното отношение към животните.

От наличните данни за остатъчните вещества, лечението на овца с тегло 50 kg ще изисква инжекционен обем от 2,5 ml. Това представлява отлагане на мястото на инжектиране на приблизително четири пъти над количеството на тилозин, използвано в наличното проучване за остатъчни вещества, от 0,6 ml. От наличното проучване на остатъчните вещества е определен период на полуразпад ($T_{1/2}$) от приблизително два дни за абсорбцията от мястото на инжектиране. Ако, теоретично, по-голяма инжекция има същата скорост на абсорбция, както е установена за обем от 0,6 ml, тогава карентният срок ще трябва да се удължи с приблизително 5 дни, т.е. общо 33 дни (резултат от 21 дни, плюс 30 % период на безопасност и допълнителните 5 дни). Въпреки това се съобщава, че скоростта на абсорбция на мястото на инжектиране зависи от редица фактори (напр. инжекционен обем, ексципиенти, липофилност на активната субстанция) и без специфични данни за остатъчните вещества, влиянието на увеличаване на инжекционния обем/мястото на инжектиране върху скоростта на абсорбция е трудно да се определи количествено.

Заслужава да се отбележи, че карентният срок за овче месо за много от продуктите, които попадат в обхвата на тази процедура, включително генеричния продукт Tylovecin и референтния продукт Tylan 200, разрешен във Франция, е 42 дни. Теоретично, карентен срок от 42 дни ще обезпечи намаляване на скоростта на освобождаване с повече от 250 %. Докато тези теоретични изчисления не са научно обосновани с данни, разумно е да се предположи, че карентен срок от 42 дни ще гарантира, че потребителите няма да бъдат изложени на остатъчни вещества, ако инжекционният обем трябва да бъде ограничен до 2,5 ml на място на инжектиране.

Следователно и с оглед на ограничените данни и съображения, споменати по-горе, Комитетът счита, че хармонизирането на карентните срокове на 49 от 50 от засегнатите в обхвата на тази процедура по сезиране продукти, до карентен срок от 42 дни за месо и вътрешни органи от овце, би било консервативен подход за гарантиране на безопасността на потребителите (т.е. да се гарантира, че остатъчните количества от тилозин на мястото на инжектиране ще бъдат под установените МДГОВ за месо (100 µg/kg).

За овце над 50 kg CVMP препоръчва дозата да бъде разделена на две места на инжектиране.

Изчерпване на остатъчните вещества в мляко от овце

Не са представени проучвания за изчерпване на остатъчните вещества при овце. Въпреки това, на CVMP са предоставени две обществено достъпни проучвания. Първото проучване е проведено с 50 mg/ml тилозин (Ivatyl 50 inj. Ad ve. Vet. Bioveta, Czech Republic)⁶. В това проучване седем овце (порода словашки меринос) са третирани интрамускулно с тилозин база 50 mg на ml в доза от 100 mg на 10 kg телесно тегло в продължение на пет последователни дни. Пробите от мляко са анализирани с помощта на високоефективна течна хроматография чрез екстракция с твърда фаза. По време на лечението в млякото са открити остатъчни количества от тилозин, които са

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

били под установените максимални допустими граници на остатъчни вещества (МДГОВ) за тилозин в млякото от добитък (50 µg/kg) 36 часа след последното прилагане и не са открити 48 часа след последната доза за лечение.

Второ проучване е проведено с порода овце Najdi с 200 mg/ml тилозин (Tylan 200)⁷. Целта на това проучване е да се оцени кинетиката и намаляването на остатъчното количество на тилозин в млякото и плазмата на лактиращите овце след еднократно интрамускулно инжектиране на тилозин в доза от 10 mg/kg телесно тегло. Въпреки това, действителните концентрации на остатъчните вещества не са дадени и проучването е проведено с еднократна инжекция, а не с многократни инжекции. Поради това Комитетът заключи, че данните се считат за ограничени по отношение на обхвата на тази процедура по сезиране.

Въпреки че гореспоменатите проучвания за остатъчни вещества са били предоставени, млякото от овце се счита за неосновна хранителна стока и карентните срокове за овче мляко могат да бъдат екстраполирани от тези за краве мляко в съответствие с ръководството на CVMP относно изискванията за безопасност и данни за остатъчни вещества за ветеринарномедицински продукти, предназначени за незначителна употреба или второстепенни видове (MUMS)/ограничен пазар (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Този подход е предложен от някои от засегнатите притежатели на лиценз за употреба и е подкрепен от CVMP.

В допълнение, на своята 66-та среща JECFA преразглежда тилозин и сравни изчерпването на остатъчните количества на тилозин в млякото от крави и овце (JECFA, 2006⁸). Резултатите показват, че остатъчните количества на тилозин се изчерпват по-бързо в млякото от овцете, отколкото в млякото от крави. Два дни след последната доза, тилозин повече не може да се открие в овче мляко. По този начин данните показват, че екстраполация 1:1 на карентния срок за млякото от крави към овце е оправдана.

Обсъждане

В обхвата на тази процедура по сезиране са 50 продукта. Лекарствената форма на 49 от засегнатите продукти е много подобна. За тези 49 продукта изброените ексципиенти са бензилов алкохол и пропиленгликол (с малки разлики в концентрациите между продуктите), както и малки концентрации на различни регулатори на pH. Останалият продукт съдържа полиетилен гликол 400 вместо пропиленгликол. Счита се, че незначителните разлики в концентрациите на едни и същи ексципиенти нямат влияние върху изчерпването на остатъчните вещества от инжекционното място, но различните разтворители могат да имат ефект върху вискозитета на лекарствените форми и следователно влияят върху абсорбцията на остатъчните вещества от инжекционното място. Като се има предвид, че мястото на инжектиране е тъканта, определяща карентния срок, екстраполирането на данни за остатъчните вещества от продукти, съдържащи пропиленгликол, към тези, съдържащи полиетилен гликол 400, не може да бъде обосновано.

На CVMP е предоставено проучване на остатъчните вещества, съвместимо с принципите на ДЛП, с инжекционен разтвор на тилозин, проведено при овце чрез интрамускулно приложение. Това проучване е направено с продукта Tylosin/Anafasis, съдържащ бензилов алкохол и пропиленгликол като ексципиенти. Следователно, данните от това проучване не могат да се екстраполират за единствения продукт, съдържащ ексципиента полиетилен гликол 400 (Tilocen, притежател на лиценз за употреба: A. Nikolakopoulos S.A), поради посочената по-горе причина. Въпреки че от това проучване са идентифицирани редица недостатъци (по-специално, че броят на третирания животни (n=3) е под необходимия за VICH GL 48, животните са много млади (12 kg средно телесно тегло), както и вземането на проби от мястото на инжектиране не включва

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

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

проба от външния пръстен), резултатите показват, че мястото на инжектиране е тъканта, определяща карентния срок, и резултатите от това проучване на остатъчните вещества са използвани за установяване на карентните срокове за 49 от 50-те засегнати продукта.

На 21-ия ден след прилагането на последната доза, концентрациите на остатъчните вещества в мястото на инжектиране са под установената максимално допустима граница на остатъчни вещества (МДГОВ) за тилозин в овче месо от 100 µg/kg. Въпреки това, за да се преодолеят някои недостатъци в набора от данни, се счита, че е необходим допълнителен фактор на безопасност от 30 %, което води до карентен срок от 28 дни. Също така, тъй като продуктът може да се използва при възрастни овце и тогава ще са необходими по-високи инжекционни обеми, теоретично е изчислено, че по-дълъг карентен срок от пет дни (т.е. общо 33 дни) може да обясни увеличения обем, необходим за лечение на овце с тегло до 50 kg, с максимален обем от 2,5 ml. Въпреки това, скоростта на абсорбция на мястото на инжектиране зависи от сложността на факторите и без конкретни данни за остатъчните количества, влиянието на увеличаването на инжекционния обем/мястото на инжектиране върху скоростта на абсорбция е трудно да се определи количествено.

Отбелязва се, че понастоящем за няколко от продуктите в рамките на тази процедура по сезиране е установен карентен срок от 42 дни за месо и вътрешни органи. Комитетът счита, че хармонизирането на карентните срокове на 49 от засегнатите в обхвата на тази процедура по сезиране продукти с карентен срок от 42 дни за месо и вътрешни органи от овце би било консервативен подход за гарантиране на безопасността на потребителите (т.е. остатъчните количества тилозин от мястото на инжектиране ще са под установената МДГОВ за месото (100 µg/kg), тъй като карентен срок от 42 дни ще обезпечи намаляване на скоростта на освобождаване с повече от 250 % и ще гарантира безопасността на потребителите, ако инжекционният обем трябва да се ограничи до 2,5 ml на място на инжектиране. За овце с тегло над 50 kg обаче CVMP препоръчва дозата да бъде разделена на две места на инжектиране (максимален обем на инжектиране на място от 2,5 ml).

По отношение на установяването на карентни срокове за овче мляко не са представени собствени проучвания за изчерпване на остатъчните вещества при овце. Въпреки това на CVMP са предоставени две обществено^{9,10} достъпни проучвания. От тези две публикувани проучвания едно не предоставя данни, които биха могли да се използват в рамките на обхвата на тази процедура по сезиране. Другото обществено достъпно проучване показва, че остатъчните количества в овче мляко са по-ниски от МДГОВ за тилозин в млякото от добитък (50 µg/kg) 36 часа след последното прилагане и не са открити 48 часа след последната доза на лечение.

Млякото от овце обаче се счита за неосновна хранителна стока, а карентните срокове за овче мляко могат да бъдат екстраполирани от тези за краве мляко в съответствие с ръководството на CVMP относно изискванията за безопасност и данни за остатъчни вещества за ветеринарномедицински продукти, предназначени за незначителна употреба или второстепенни видове (MUMS)/ограничен пазар (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Референтният продукт Tylan 200 има карентен срок от 108 часа за овче мляко и това е същият карентен срок за млякото на говеда в повечето държави членки за същия продукт. Следователно CVMP предлага хармонизиране на карентния срок за млякото на засегнатите продукти на 108 часа вследствие на подхода, описан в посоченото по-горе ръководство.

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

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

3. Оценка на съотношението полза/риск

Въведение

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

Оценка на ползите

Въпреки че ефикасността на съответните продукти при овце не е специално оценена като част от това сезиране, оценяваните продукти се считат за ефективни за лечение и предотвратяване на инфестации, които включват респираторни инфекции, причинени от грам-положителни микроорганизми, и мастит, причинен от грам-положителни микроорганизми.

Оценка на риска

Качеството, безопасността на видовете животни, за които е предназначен ВМП, безопасността на потребителите, рискът за околната среда на засегнатите ветеринарномедицински продукти не се оценяват в тази процедура по сезиране.

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

Въз основа на проучване за изчерпване на остатъчните вещества в тъканите на овце може да се определи карентен срок за месо и вътрешни органи от овце от 42 дни за 49 засегнати продукта. Екстраполирането на данните е направено въз основа на състава на ексципиентите на съответните продукти.

За овче мляко литературните данни показват, че изчерпването на остатъчните количества тилозин от овче мляко е по-бързо от изчерпването от кравето мляко. В съответствие с ръководството на CVMP относно изискванията за безопасност и данни за остатъчните вещества за ветеринарномедицински продукти, предназначени за незначителна употреба или за второстепенни видове (MUMS)/ограничен пазар (EMA/CVMP/SWP/ 66781/2005–Rev.1), карентният срок за мляко за мляко на добитъка от 108 часа също е установен като карентен срок за овче мляко.

За продукта, съдържащ ексципиента полиетилен гликол 400 (Tilocen, притежател на лиценз за употреба: A. Nikolakopoulos S.A), няма подходящи данни за изчерпване на остатъчните количества за установяване на карентния срок за месо, вътрешни органи и мляко от овце.

Управление на риска или мерки за ограничаването му

За да гарантира безопасността на потребителите на храни и хранителни продукти, произхождащи от животни, които са третирани с продукти, съдържащи тилозин, Европейската комисия определи МДГОВ за тилозин в ядивните тъкани на овце. 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 49-те продукта, съдържащи бензилов алкохол и пропиленгликол, разликите в концентрациите няма да доведат до различни скорости на абсорбция от мястото на инжектиране. Въпреки това, тъй като мястото на инжектиране е тъканта, определяща карентния

срок за продукта, съдържащ полиетилен гликол 400 (Tilocen, притежател на лиценз за употреба: A. Nikolakopoulos S.A), и с оглед на ефекта на този ексципиент върху вискозитета на продукта не може да се изключи различна скорост на абсорбция на остатъчните вещества от мястото на инжектиране. Следователно екстраполацията не е оправдана.

Един от притежателите на лиценз за употреба, включен в процедурата, е предоставил проучване за изчерпване на остатъчните вещества, съответстващо на принципите на ДЛП, и въпреки че в дизайна на проучването са идентифицирани редица недостатъци, данните позволяват да се направи препоръка за карентен срок от 42 дни за месо и вътрешни органи за 49 от общо 50-те от засегнатите продукти, т.е. за продукти, съдържащи 50 mg/ml и 200 mg/ml тилозин като инжекционен разтвор за интрамускулно приложение при овце, продукти, съдържащи бензилов алкохол и пропиленгликол като ексципиенти.

Данните от литературата показват, че изчерпването на остатъчните количества от млякото от овце е по-бързо, отколкото от млякото от крави. Млякото от овце се счита за неосновна хранителна стока и в съответствие с ръководството на CVMP относно изискванията за данни за безопасност и остатъчни вещества за ветеринарномедицински продукти, предназначени за незначителна употреба или второстепенни видове (MUMS)/ограничен пазар (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) може да се направи екстраполация от краве мляко към овче мляко. След този подход може да се установи карентен срок за овче мляко от 108 часа.

CVMP е разгледал допълнителна мярка за намаляване на риска за ограничаване на максималните инжекционни обеми на 2,5 ml за овце с телесно тегло 50 или по-малко килограми. За овце над 50 kg телесно тегло CVMP препоръчва дозата да бъде разделена на две места на инжектиране.

Оценка и заключения за съотношението полза/риск

След като разгледа основанията за сезиране и наличните данни, CVMP заключава, че за 49 от 50-те продукта, всички тези, които съдържат бензилов алкохол и пропиленгликол като ексципиенти, карентните срокове за месо и вътрешни органи, получени от третирани овце, трябва да се изменят на 42 дни, а карентните срокове за мляко, получено от третирани овце, следва да се изменят на 108 часа, за да се осигури гаранция за безопасността на потребителите.

За тези 49 засегнати ветеринарномедицински продукти общото съотношение полза/риск остава положително, при условие че се изпълнят препоръчаните промени в продуктовата информация (вж. Приложение III).

За продукта Tilocen (притежател на лиценз за употреба: A. Nikolakopoulos SA), съдържащ тилозин, представен като инжекционен разтвор за употреба при овцете, като вида животни, за които е предназначен ВМП, и съдържащ полиетилен гликол 400, няма налични данни, които могат да се използват за определяне на адекватни карентни срокове, които да гарантират, че 42 дни след лечението остатъчните количества са под установените МДГОВ за тилозин при овцете.

Поради това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за ветеринарномедицинския продукт Tilocen (притежател на лиценз за употреба: A. Nikolakopoulos SA), съдържащ тилозин, представен като инжекционен разтвор за употреба при овце като вида животни, за които е предназначен ВМП, и съдържащ полиетилен гликол 400, не е благоприятно при липса на адекватни данни за изчерпване на остатъчните количества при овце, за да се обоснове карентен срок от 42 дни за овче месо и вътрешни органи и 108 часа за овче мляко. Следователно за този продукт Комитетът препоръчва изменение на съществуващите лицензи за употреба, за да се премахне всякакво позоваване на овцете като вид животни, за които е предназначен ВМП.

Основания за изменение на кратките характеристики на продукта, етикета и листовките за употреба

Като се има предвид, че:

- от предоставените данни формата на 49 от засегнатите продукти е много сходна. За тези 49 продукта, изброените ексципиенти са бензилов алкохол и пропиленгликол, както и малки концентрации на различни регулатори на рН. Счита се, че разликите в концентрациите на бензиловия алкохол и пропиленгликола, както и в регулаторите на рН, не оказват влияние върху абсорбцията на остатъчните вещества на мястото на инжектиране. Само за един засегнат продукт (Tilocen, притежател на лиценз за употреба: A. Nikolakopoulos S.A) вместо разтворителя пропиленгликол се използва полиетилен гликол 400. Като се има предвид, че вискозитетите на пропиленгликол и полиетилен гликол 400 са различни, не може да се изключи значимо влияние върху абсорбцията и изчерпването на остатъчните вещества от инжекционното място, и следователно върху карентните срокове.
- предоставено е проучване на остатъчните вещества, съвместимо с принципите на ДЛП, проведено с тилозин инжекционен разтвор, прилаган интрамускулно при овце, и от което могат да бъдат установени карентни срокове за месо и вътрешни органи от третирани овце за 49 засегнати продукта, т.е. тези с ексципиенти бензилов алкохол и пропиленгликол. Този карентен срок се счита за адекватен и безопасен за потребителя, доколкото обемът на инжектиране е ограничен.
- Не е предоставено подходящо проучване за изчерпване на остатъчните вещества, резултатите от което могат да бъдат екстраполирани към съответния продукт Tilocen (притежател на лиценз за употреба: A. Nikolakopoulos S.A), съдържащ тилозин, под формата на инжекционен разтвор за употреба при овце като вид животни, за които е предназначен ВМП, и съдържащ полиетилен гликол 400 като ексципиент.
- млякото от овце е неосновна хранителна стока и карентните срокове за овче мляко могат да бъдат екстраполирани от тези за млякото на кравите. В допълнение, публично достъпни данни показват, че остатъчните вещества в овчето мляко намаляват по-бързо, отколкото в кравето мляко, и не могат да бъдат открити 48 часа след последната доза за лечение.
- въз основа на наличните данни CVMP счита, че карентните срокове за месо и вътрешни органи и мляко, получени от третирани овце, трябва да бъдат изменени, за да се осигури гаранция за безопасността на потребителите за всички засегнати ветеринарномедицински продукти, посочени в приложение I, с изключение на Tilocen (притежател на лиценз за употреба: A. Nikolakopoulos S.A);
- въз основа на наличните данни CVMP счита, че карентните срокове за месо и вътрешни органи и мляко, получени от третирани овце, не могат да бъдат установени за Tilocen (притежател на лиценз за употреба: A. Nikolakopoulos S.A), както е посочено в Приложение I.

CVMP препоръчва промени на лицензите за употреба на ветеринарномедицински продукти, съдържащи тилозин, под формата на инжекционен разтвор за интрамускулно приложение при овце, за да се изменят кратките характеристики на продукта, етикетите и листовките в съответствие с препоръчаните промени в продуктовата информация, както са посочени в Приложение III.

Приложение III

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

За Tilosen, включен в списъка в Приложение I **(Притежател на лиценз за употреба: A. Nikolakopoulos S.A)**

Всички препратки към овце като вид животни, за които е предназначен ВМП, трябва да бъдат изтрити от кратката характеристика на продукта, етикета и листовката.

Б. За всички други продукти, изброени в Приложение I

Кратка характеристика на продукта

4.9 Доза и начин на приложение

При овце над 50 kg телесно тегло инжекцията трябва да се раздели на две инжекционни места (максимум 2,5 ml инжекционен обем на място на инжектиране).

4.11 Карентен срок/карентни срокове

Овце:

Месо и вътрешни органи: 42 дни.

Мляко: 108 часа

Етикет

8. КАРЕНТЕН СРОК

Овце:

Месо и вътрешни органи: 42 дни.

Мляко: 108 часа

Листовка

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

При овце над 50 kg телесно тегло инжекцията трябва да се раздели на две инжекционни места (максимум 2,5 ml инжекционен обем на място на инжектиране).

10. КАРЕНТЕН СРОК

Овце:

Месо и вътрешни органи: 42 дни.

Мляко: 108 часа