

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, způsobů podání a žadatelů / držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Rakousko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Rakousko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Rakousko	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot telata ovce kozy prasata psi	intramuskulární
Belgie	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární
Belgie	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Bulharsko	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Chorvatsko	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Kypr	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Dánsko	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Dánsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Dánsko	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Estonsko	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Finsko	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Francie	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Francie	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Francie	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Francie	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Francie	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Německo	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Německo	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Německo	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Německo	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární
Řecko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Maďarsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Maďarsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Maďarsko	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Irsko	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární
Irsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Irsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Irsko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární
Itálie	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Itálie	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata psi	intramuskulární
Itálie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Itálie	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární
Itálie	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Lotyšsko	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Nizozemsko	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární
Polsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Polsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Polsko	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární
Polsko	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Portugalsko	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Portugalsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Portugalsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Portugalsko	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Ld ^a R. Cesário Verde, 5 - piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 Queijas Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární
Rumunsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Rumunsko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární
Slovenská republika	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Slovenská republika	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární
Slovinsko	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Španělsko	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Španělsko	VETOQUINOL ESPECIALIDADES VETERINARIAS, S.A. A. Fuencarral Alcobendas km 15 700 Edificio Europa I Portal 3 2º5 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	TYLUCIL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Španělsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Španělsko	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot ovce kozy prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Švédsko	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)
Spojené království	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Léková forma	Síla	Druh zvířete	Způsob podání
Spojené království	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární
Spojené království	Vetoquinol UK Ltd Vetoquinol House Great Slade Buckingham Industrial Park Buckingham MK18 1PA United Kingdom	Tylucyl 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosin	Injekční roztok	200,000 IU/ml	skot prasata	intramuskulární, pomalé intravenózní podání (skot)

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahujících tylosin, které se podávají parenterálně a jsou určeny k léčbě bovinní mastitidy vyvolané bakterií *Mycoplasma* spp. (viz příloha I)

1. Úvod

Tylosin je makrolidové antibiotikum, které je produkováno bakterií *Streptomyces fradiae*. Je účinné především proti grampozitivním bakteriím a mykoplazmám. Je neúčinné proti bakteriím *Enterobacteriaceae*. Tylosin a jeho fosfátové a tartarátové soli se používají ve veterinárních léčivých přípravcích k léčbě onemocnění, která jsou vyvolána citlivými organismy. Může se podávat orálně nebo parenterálně. Makrolidy jsou kategorizovány jako kriticky důležité antimikrobiální látky jak v humánní, tak ve veterinární medicíně, nicméně tylosin se nepoužívá v humánní medicíně.

Finsko poznamenalo, že jsou k dispozici veterinární léčivé přípravky obsahující tylosin, které se podávají parenterálně a jsou určeny k léčbě bovinní mastitidy způsobené bakterií *Mycoplasma* spp. (nebo *Mycoplasma bovis*) a které jsou v současné době registrovány nebo čekají na udělení rozhodnutí o registraci v Evropské unii.

Mastitida způsobená bakterií *M. bovis* se v několika ohledech liší od infekcí způsobených většinou běžných patogenů, které vyvolávají mastitidu (například *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Často je postižena více než jedna čtvrtina a dochází k výraznému poklesu produkce mléka. Tento patogen je vysoce nakažlivý a vede k závažným ekonomickým ztrátám.

Finsko poznamenalo, že současná vědecká literatura nepodporuje indikaci „bovinní mastitidy způsobené bakterií *Mycoplasma bovis*“, ale místo toho se obecně uvádí, že není k dispozici žádná možnost antimikrobiální léčby bovinní mastitidy vyvolané mykoplazmou.

Finsko se domnívalo, že neúčinná léčba mykoplazmové mastitidy tylosinem vyvolává vážné obavy ohledně zdraví zvířat a lidí vzhledem k tomu, že oddaluje správnou diagnózu, umožňuje šíření patogenu na ostatní krávy, brání účinným/obezřetným kontrolním opatřením a zvyšuje riziko vzniku antimikrobiální rezistence v důsledku zbytečného používání antimikrobiálních látek.

Dne 22. června 2016 proto Finsko zahájilo postup podle článku 35 směrnice 2001/82/ES pro veterinární léčivé přípravky obsahující tylosin, které se podávají parenterálně a jsou určeny k léčbě bovinní mastitidy způsobené bakterií *Mycoplasma* spp. Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) byl požádán, aby zvážil dostupné údaje a současné vědecké poznatky a aby poskytl své stanovisko ohledně toho, zda by indikace „bovinní mastitida způsobená bakterií *Mycoplasma* spp.“ měla být schválena, zachována, pozměněna nebo odstraněna z informací o přípravku pro výše uvedené přípravky.

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

O použití tylosinu jako veterinárního léčivého přípravku se diskutovalo v rámci dokumentu výboru CVMP o používání makrolidů, linkosamidů a streptograminů (MLS) u zvířat určených k produkci potravin v Evropské unii: vývoj rezistence a vliv na zdraví lidí a zvířat (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Výbor dospěl k závěru, že indikace pro použití by měly být pokud možno omezeny na ty, u nichž byla prokázána účinnost, a mělo by se zabránit obecným indikacím,

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

kteře nejsou pevně klinicky podloženy. Původní přípravky, u nichž je k dispozici málo údajů, by indikace měly být případně na základě stávajících vědeckých poznatků přezkoumány a revidovány.

V rámci tohoto postupu neposkytl žádný z dotčených žadatelů o registraci / držitelů rozhodnutí o registraci údaje na podporu použití parenterálně podávaného tylosinu v léčbě mastitidy u skotu způsobené bakterií *Mycoplasma* spp. Držitel rozhodnutí o registraci pro referenční léčivý přípravek „Tylan 200 mg/ml“ společnosti Elanco Animal Health souhlasil s vznesenými obavami a dospěl k závěru, že na podporu této indikace nejsou k dispozici spolehlivé preklinické a klinické údaje. Proto tento držitel rozhodnutí o registraci navrhl vyškrtnout bakterii *Mycoplasma* spp. z indikací u bovinní mastitidy pro dotčené tylosinové přípravky k injekčnímu podání v Evropské unii.

Mycoplasma spp. celosvětově vyvolává řadu infekcí včetně respiračních onemocnění, zánětu středního ucha, artritidy a mastitidy u skotu. Hlavním patogenem tohoto rodu je bakterie *Mycoplasma bovis*, která byla v 60. letech 20. století poprvé izolována u bovinní mastitidy v USA. Od té doby se rozšířila na dobytek na celém světě a je známo, že v postižených stádech způsobuje závažné ekonomické ztráty.

Mastitida způsobená bakterií *M. bovis* se od infekcí způsobených většinou běžných patogenů mastitidy (například *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) liší v několika ohledech. Bakterie *M. bovis* je vysoce nakažlivý patogen vemene, který typicky vyvolává mastitidu postihující více kvadrantů, protože je schopná hematologického šíření. Klinické známky se liší, nicméně ztráta mléka je obvykle významná. Infikované krávy mohou být zevně normální a mohou mít jen málo klinických příznaků, a to dokonce i v závažných případech. Infikované mléko se může zdát normální, ale může být rovněž hnisavé a/nebo se může jednat o abnormální a bezbarvou sekreci. Kromě šíření do dalších kvadrantů může dojít k hematologické diseminaci mykoplazmat do jiných částí těla, např. do kloubů, dýchacích cest a uší. Mykoplasma se také snadno šíří prostřednictvím infikovaného mléka nebo dojného zařízení, proto nezjištěná nebo neúčinně léčená mastitida u krávy může nakonec vést k rozvoji mnohočetných infekcí u zvířat různého stáří.

Mykoplazmy nerostou na běžných půdách, což zpomaluje diagnózu. Je nutné použít speciální půdu a atmosféru a inkubační doba je dlouhá (7–10 dní). Ze stejných důvodů je obtížné provádět testování citlivosti bakterie *Mycoplasma* spp. Mezinárodně schválená metodika testování citlivosti nebyla v době, kdy byl tylosin poprvé schválen pro veterinární použití, dostupná a dosud není žádná taková metodika k dispozici.

Současné technologie, jako je polymerázová řetězová reakce (PCR), umožnily výrazně rychlejší identifikaci bakterie *M. bovis*. Doba testu se zkrátila na hodiny na rozdíl od téměř dvou týdnů potřebných pro standardní kultivaci. Screening objemné nádrže s mlékem lze využít k detekci infekce ve stádu a pomocí hromadného a/nebo individuálního odběru vzorků je možné dále pátrat po zvířecích nositelích a nových infekcích.

Navzdory zdokonaleným diagnostickým technologiím hlavním problémem v diagnostice mykoplazmové mastitidy (a v hodnocení úspěšnosti antimikrobiální léčby) zůstává skutečnost, že patogen se může do mléka infikovaných krav vylučovat přerušovaně.

V roce 1977 Jasper² popsal přirozené odeznění tohoto onemocnění jako nepředvídatelné a upozornil na nebezpečí přerušovaného vylučování bakterie u krav. Od té doby byly tyto poznatky ověřeny. Ve studii Biddle et al., 2003³ byly denně po dobu 28 dnů odebírány vzorky mléka od 10 dojnic infikovaných bakterií *Mycoplasma* spp. a tyto vzorky byly přímo naočkovány na agar pro kultivaci mykoplazmat s cílem vyhodnotit způsob vylučování bakterie. Růst mykoplazmy nebyl prokázán u 29 % smíšených

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

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

vzorků (81/280) a 43 % vzorků mléka z kvadrantů (433/1 008). Autoři dospěli k závěru, že riziko nesprávné diagnózy se zvyšuje, pokud se neprovádí vyšetření několika vzorků mléka. Negativní výsledek kultivace po léčbě mohl být předtím falešně interpretován jako vyléčené bakteriální infekce, ačkoli v současnosti je známo, že se jedná o pouhou vlastnost této infekce.

Jasper byl také jedním z prvních, kdo účinnost antimikrobiálních látek v léčbě mykoplazmové mastitidy zpochybnil. Informoval o testování různých antimikrobiálních látek včetně tylosinu. Podrobné informace o léčebných experimentech nejsou k dispozici, nicméně celkově autor výsledky charakterizoval jako neopodstatněné. Podíl krav, u kterých bylo zjištěno, že jsou po 5 dnech léčby tylosinem (3 g/kráva/den intramuskulárně) pozitivní na bakterii *M. bovis*, dosahoval až 53 % (8/15) (Jasper (1977)). Dávka 3 g/kráva/den je v dávkovém rozmezí, které je obecně v Evropě schváleno, tj. 4–10 mg/kg/den intramuskulárně.

Při důkladném zkoumání literatury s cílem nalézt nové údaje o účinnosti tylosinu v léčbě mykoplazmatických mastitid nebyly nalezeny žádné původní studie. Místo toho bylo publikováno několik komplexních recenzních článků týkajících se mykoplazmové mastitidy (Pfützner a Sachse (1996)⁴, Nicholas a Ayling (2003)⁵, Gonzalez a Wilson (2003)⁶, Maunsell *et al.* (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas *et al.* (2016)⁹). Společným postojem sdíleným v těchto recenzích je, že mykoplazmová mastitida je neléčitelná nebo neodpovídá na antimikrobiální léčbu a že pro zabránění šíření patogenu ve stádu je zásadní rychlá identifikace nakažených zvířat.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Cílem postupu přezkoumání bylo zvážit dostupné údaje a současné vědecké poznatky týkající se účinnosti parenterálně podávaných přípravků obsahujících tylosin schválených pro léčbu bovinní mastitidy vyvolané *Mycoplasma* spp.

Vyhodnocení přínosů

Žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci nepředložili žádné preklinické nebo klinické údaje na podporu této indikace a nebyly zjištěny žádné přínosy použití tylosinu v léčbě mastitidy vyvolané bakterií *Mycoplasma* spp. Tyto veterinární léčivé přípravky jsou rovněž určeny k léčbě několika dalších onemocnění včetně respiračních a gastrointestinálních infekcí, ale tyto indikace nejsou předmětem tohoto postupu přezkoumání.

Vyhodnocení rizik

Tylosin patří mezi makrolidy, které jsou klasifikovány jako kriticky důležité antimikrobiální látky ve veterinární i humánní medicíně. Obecně se předpokládá, že veškeré užívání antimikrobiálních látek zvyšuje riziko antimikrobiální rezistence, a proto s ohledem na minimalizaci rizika přenosu této rezistence na veřejnost a zvířata je nutné pečlivě se vyvarovat zbytečnému používání antimikrobiálních látek.

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

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

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

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

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

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

Bakterie *M. bovis* je vysoce nakažlivý patogen vemene, který se snadno šíří. Jedná se o velký problém z hlediska produkce mléka a dobrých životních podmínek zvířat v dotčených stádech a způsobuje vážné ekonomické ztráty. Kromě mastitidy způsobuje bakterie *Mycoplasma* spp. infekce dýchacích cest, artritidu a otitidu (media) u mladého i starého skotu. Neúčinná léčba mastitidy vyvolané bakterií *Mycoplasma* spp. tylosinem oddaluje správnou diagnózu, brání účinným kontrolním opatřením a umožňuje šíření patogenu na ostatní zvířata stáda, čímž ohrožuje zdraví a dobré životní podmínky zvířat a zvyšuje potřebu podávat antimikrobiální léčbu a rozvoj antimikrobiální rezistence.

Sledování nedostatečné účinnosti je součástí veterinárního systému farmakovigilance. Je však obtížné, ne-li nemožné, posoudit skutečnou míru nedostatečné účinnosti tylosinu v léčbě „bovinní mastitidy způsobené bakterií *Mycoplasma* spp.“ výhradně na základě farmakovigilančních údajů, neboť je vysoce pravděpodobné, že takové nežádoucí účinky jsou u antimikrobiálních látek hlášeny velmi zřídka.

Opatření k řízení nebo zmírňování rizik

Výbor dospěl k závěru, že z informací o přípravku pro veterinární léčivé přípravky obsahující tylosin, které jsou podávány parenterálně, by měly být vypuštěny veškeré odkazy na indikace „bovinní mastitida vyvolaná bakterií *Mycoplasma* spp.“ nebo „bovinní mastitida vyvolaná bakterií *Mycoplasma bovis*“.

Vzhledem k tomu, že výše uvedené indikace byly již mnoho let zahrnuty do informací o přípravku pro tyto veterinární léčivé přípravky, byl výbor toho názoru, že je nutné uvést informace týkající se vypuštění této indikace, a proto by měla být do informací o přípravku doplněna tato výstražná věta: „Údaje o účinnosti nepodporují používání tylosinu v léčbě bovinní mastitidy vyvolané bakterií *Mycoplasma* spp.“

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Na základě dostupných informací výbor usoudil, že léčba bovinní mastitidy vyvolané bakterií *Mycoplasma* spp. veterinárními léčivými přípravky obsahujícími tylosin, které jsou podávány parenterálně, je neúčinná. Dále výbor dospěl k závěru, že neúčinná antimikrobiální léčba tylosinem oddaluje správnou diagnózu, brání účinným kontrolním opatřením a umožňuje šíření patogenu, čímž ohrožuje dobré životní podmínky zvířat a způsobuje vážné ekonomické ztráty a riziko zvýšení používání antimikrobiálních látek a rozvoje rezistence.

Za předpokladu, že indikace „bovinní mastitida vyvolaná bakterií *Mycoplasma* spp.“ nebo „bovinní mastitida vyvolaná bakterií *Mycoplasma bovis*“ budou z indikací parenterálních tylosinových přípravků vypuštěny, dospěl výbor k závěru, že poměr přínosů a rizik těchto přípravků může být i nadále považován za příznivý.

Zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že

- nejsou k dispozici preklinické nebo klinické údaje a ve světle stávajících vědeckých poznatků výbor CVMP usoudil, že léčba bovinní mastitidy vyvolané bakterií *Mycoplasma* spp. veterinárními léčivými přípravky obsahujícími tylosin, které jsou podávány parenterálně, je neúčinná,
- výbor CVMP usoudil, že neúčinná antimikrobiální léčba bovinní mastitidy vyvolané bakterií *Mycoplasma* spp. tylosinem oddaluje správnou diagnózu, brání účinným kontrolním opatřením a umožňuje šíření patogenu, čímž ohrožuje zdraví a dobré životní podmínky zvířat a způsobuje vážné ekonomické ztráty a zvyšuje riziko antimikrobiální rezistence v důsledku zvýšené potřeby antimikrobiální léčby. Výbor CVMP proto dospěl k závěru, že indikaci „bovinní mastitida vyvolaná

bakterií *Mycoplasma* spp.“ nebo „bovinní mastitida vyvolaná bakterií *Mycoplasma bovis*“ není možné zachovat,

výbor CVMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků obsahujících tylosin, které se podávají parenterálně a které jsou určeny k léčbě bovinní mastitidy vyvolané bakterií *Mycoplasma* spp. (viz příloha I), aby bylo možné změnit souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace v souladu s doporučenými změnami v informaci o přípravku, jak je uvedeno v příloze III. Tato indikace by rovněž neměla být udělena v dosud nevyřízených žádostech o udělení rozhodnutí o registraci (viz příloha I).

Příloha III

**Změny odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku,
označení na obalu a příbalové informace**

Souhrn údajů o přípravku

4.2 Indikace použití

Na všech relevantních místech vyškrtněte indikaci „bovinní mastitida vyvolaná bakterií *Mycoplasma* spp.“. V případech, kdy indikace konkrétního přípravku specifikuje patogen mastitidy jako bakterii *Mycoplasma bovis*, by tato indikace rovněž měla být vypuštěna.

[U všech přípravků doplňte:](#)

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Údaje o účinnosti nepodporují používání tylosinu k léčbě bovinní mastitidy vyvolané bakterií *Mycoplasma* spp.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Na všech relevantních místech vyškrtněte konkrétní doporučení týkající se dávkování u „bovinní mastitidy vyvolané bakterií *Mycoplasma* spp.“. V případech, kdy indikace konkrétního přípravku specifikuje patogen mastitidy jako bakterii *Mycoplasma bovis*, by rovněž měly být vypuštěny pokyny pro dávkování.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

V případě potřeby vyškrtněte jakékoli odkazy na „mastitidu skotu způsobenou bakterií *Mycoplasma* spp. nebo *Mycoplasma bovis*“.

Označení:

Na všech relevantních místech vyškrtněte jakékoli odkazy na „mastitidu skotu způsobenou bakterií *Mycoplasma* spp. nebo *Mycoplasma bovis*“.

Příbalová informace:

4. INDIKACE

Na všech relevantních místech vyškrtněte indikaci „bovinní mastitida vyvolaná bakterií *Mycoplasma* spp.“. V případech, kdy indikace konkrétního přípravku specifikuje patogen mastitidy jako bakterii *Mycoplasma bovis*, by tato indikace rovněž měla být vypuštěna.

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Na všech relevantních místech vyškrtněte konkrétní doporučení týkající se dávkování u „bovinní mastitidy vyvolané bakterií *Mycoplasma* spp.“. V případech, kdy indikace konkrétního přípravku specifikuje patogen mastitidy jako bakterii *Mycoplasma bovis*, by rovněž měly být vypuštěny pokyny pro dávkování.

[U všech přípravků doplňte:](#)

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Údaje o účinnosti nepodporují používání tylosinu k léčbě bovinní mastitidy vyvolané bakterií *Mycoplasma* spp.