

Příloha I

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

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Rakousko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Rakousko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Rakousko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Tylan 200 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Rakousko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Rakousko	Vetoquinol Österreich GmbH Gußhausstraße 14/5 1040 Vienna Austria	Tylucyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Belgie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Belgie	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Belgie	Eli Lilly Benelux NV Division Elanco Animal Health Markiesstraat 1 B-1000 Brussel Belgium	Tylan 200	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Belgie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Belgie	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Bulharsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	PHARMASIN 50 solution for injection	Tylosin báze	50 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Bulharsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -50 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tylosin báze	50 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Bulharsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Bulharsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Bulharsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Bulharsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pighs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Chorvatsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet, 200 mg/ml, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Chorvatsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl, 200 mg/mL, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Kypr	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilosin 200 mg/ml Solution for Injection for pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Kypr	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και χοίρους	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Česká republika	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet, 200mg/ml, Injekční roztok pro skot a prasata	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Česká republika	Vétoquinol s. r. o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	Tylucyl 200 mg/ml injekční roztok pro skot a prasata	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Dánsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Dánsko	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	TILJET	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Dánsko	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet.	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Dánsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Tylamasin	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Dánsko	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 2100 København Ø Denmark	Tylucyl	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Estonsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Estonsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Estonsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Finsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Finsko	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan vet	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Francie	Aniserve GmbH Geyerspergerstr. 27 80689 Munchen Germany	TYLOVECTIN 200 SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Francie	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Francie	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Francie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Francie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Francie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution injectable pour bovis ovins caprins et porcins	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Francie	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Francie	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Německo	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Tylobel 25%	Tylosin báze	250 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Německo	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Německo	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Německo	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goates	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Německo	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Německo	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Tylan 200	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Německo	Selectavet Dr. Otto Fischer Am Kögelberg 5 D-83629 Weyarn/Holzolling Germany	Tylosel-200	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Německo	Vetoquinol GmbH Reichenbachstr. 1 D-85737 Ismaning Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Řecko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Řecko	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455 Alimos Greece	Tiljet	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Řecko	Eli Lilly Regional Operations GmbH, Elanco Animal Health, Kölblgasse 8 – 10, 1030 Vienna, Austria	Tylan 200	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Řecko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Řecko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Maďarsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Maďarsko	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest Hungary	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Maďarsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Maďarsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Irsko	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Irsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Irsko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Irsko	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Irsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Irsko	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	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Itálie	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Itálie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 20, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini, cani.	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Itálie	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Itálie	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ierland	Bilovet 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Itálie	Eli Lilly Italia SpA Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino - FI Italy	TYLAN® 200, 200 mg/ml soluzione iniettabile, per bovini e suini.	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Itálie	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	SUPRATIL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Itálie	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	VETIL, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini e cani	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Itálie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Itálie	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Lotyšsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tylosine Ceva 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Lotyšsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, aitām, kazām un cūkām	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Lotyšsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Litva	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tilject 200 mg/ml injekcinis tirpals galvijams ir kiaulēms.	Tylosin bāze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Litva	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tylosin bāze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Litva	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tylosin bāze	50 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Litva	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Tylosin bāze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Lucembursko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tylosin bāze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Lucembursko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosin bāze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Lucembursko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Lucembursko	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Nizozemsko	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 mg oplossing voor injectie voor runderen, geitenen varkens	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Nizozemsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Nizozemsko	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200 injectie oplossing voor injectie voor rund, kalf en varken	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Nizozemsko	Floris Veterinaire Produkten B.V. Kempenlandstraat 33-35 5262 GK Vught The Netherlands	Tylosine 20% P.I.	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Nizozemsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Nizozemsko	Vetoquinol B.V. Postbus 3191 Hertogenbosch 5232 DD's Hertogenbosch The Netherlands	Tylucyl 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens.	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Norsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Polsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Polsko	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	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Polsko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Polsko	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 200	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Polsko	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 50	Tylosin báze	50mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Polsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Polsko	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13- 14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Portugalsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Portugalsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Portugalsko	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	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Portugalsko	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	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Portugalsko	Vétoquinol, Unipessoal Lda. Rua Consiglieri Pedroso, 123- Edifício H 2730-056 Barcarena Portugal	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Rumunsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Rumunsko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Rumunsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Rumunsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Slovenská republika	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Slovenská republika	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Slovenská republika	Vétoquinol s.r.o Zámečnická 411 288 02 Nymburg Česká Republika	TYLUCIL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Slovinsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Slovinsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Španělsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airtown Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Španělsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Španělsko	Ceva Salud Animal, S.A. Avinguda Diagonal, 609 - 615 08028 Barcelona Spain	TYLJET 200 MG/ML SOLUTION FOR INJECTION FOR CATTLE AND PIGS	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Španělsko	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	TRELAON 200.000 UI/ml SOLUCION INYECTABLE	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Španělsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchem) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Španělsko	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	TILOSINA 200 mg/ml GANADEXIL solucion inyectable	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Španělsko	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TILOSIVEN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Španělsko	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TISERGEN 200 mg/ml	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Španělsko	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	TILOSUL	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Španělsko	Mevet Polígono Ind El Segre Avenida de la Industria, Parc 410 25191 Lleida, Lérida Spain	TILOVALL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Španělsko	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	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Švédsko	Ceva Animal Health AB Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sweden	TILJET	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Švédsko	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Švédsko	Vetoquinol Scandinavia AB Torgattan 2 26521 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Spojené království	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 Solution for Injection for Cattle, Goats and Pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Spojené království	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Cesta podání
Spojené království	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Spojené království	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Spojené království	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL UK	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání
Spojené království	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Prasata	Intramuskulární podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnech údajů o přípravku

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahujících tylosin bázi (jakožto jedinou léčivou látku) ve formě injekčních roztoků k intramuskulárnímu podání u prasat (viz příloha I)

1. Úvod

Tylosin je makrolidové antibiotikum, které produkuje bakterie *Streptomyces fradiae*. Působí převážně vůči grampozitivním bakteriím a mykoplazmám. Není účinné proti čeledi *Enterobacteriaceae*. Tylosin a jeho soli s kyselinou fosforečnou a vinnou se používají ve veterinárních léčivých přípravcích k léčbě onemocnění způsobených citlivými organismy. Může se podávat perorální nebo parenterální cestou. Makrolidy se řadí mezi kriticky významná antimikrobika jak v humánní, tak ve veterinární medicíně, v humánní medicíně se však tylosin nepoužívá.

Byly předloženy žádosti v souladu s čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, tj. žádost o registraci generického přípravku v rámci decentralizovaného postupu, pro dva veterinární léčivé přípravky, přičemž referenčním členským státem je Francie (FR/V/0325/001/DC a FR/V/0326/001/DC). Referenčním léčivým přípravkem byl Tylan 200 injekční roztok, který je registrován v různých členských státech. V průběhu decentralizovaných postupů vyšlo najevo, že v rámci Evropské unie jsou schváleny dvě různé ochranné lhůty pro prasata u přípravku „Tylan 200 injekční roztok“, které se pohybují v rozmezí od 5 do 46 dnů. Dále bylo zjištěno, že v určitých členských státech je injekční objem omezen, zatímco v jiných není. Dávkování různých přípravků se rovněž liší a pohybuje se v rozsahu od 10 do 20 mg/kg živé hmotnosti za den podávaných intramuskulární cestou během 3 až 5 dnů. Většina přípravků (124 ze 132) se má podávat v dávce 10 mg/kg živé hmotnosti za den. U čtyř přípravků je doporučené dávkování 20 mg/kg živé hmotnosti za den a u zbývajících čtyř přípravků je dávkování 10 mg/kg živé hmotnosti dvakrát denně.

Francie měla za to, že je v zájmu ochrany bezpečnosti spotřebitelů v Unii nezbytné předat tuto záležitost Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) za účelem přezkoumání všech dostupných údajů o depleci reziduí a doporučení ochranné lhůty pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující tylosin bázi (jakožto jedinou léčivou látku) ve formě injekčních roztoků k intramuskulárnímu podání u prasat.

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

Kvalitativní a kvantitativní složení

Byly obdrženy informace o složení dotčených přípravků (n = 132). U 127 přípravků je koncentrace tylosinu 200 mg tylosin báze / ml. U čtyř přípravků je koncentrace 50 mg tylosin báze / ml a u jednoho přípravku je koncentrace 250 mg tylosin báze /ml.

Bez ohledu na sílu tylosinu je složení všech přípravků velmi podobné. Všechny přípravky obsahují jako hlavní pomocné látky propylenglykol a vodu a jako konzervační látky benzylalkohol a/nebo ethanol, jež jsou v přípravku přítomny ve velmi nízkých koncentracích. Propylenglykol je přítomen v různých koncentracích, avšak v rozmezí, u něhož se nepředpokládá, že by významně ovlivnilo viskozitu přípravku a následně absorpci léčivé látky. Navzdory koncentraci propylenglykolu či typu konzervační látky mají všechny přípravky podobnou cílovou hodnotu pH a hustota přípravků se velmi blíží hustotě vody. V důsledku toho se předpokládá, že všechny přípravky vykazují stejné chování, pokud jde o absorpci v místě injekce.

Deplece reziduí v mase a vnitřnostech prasat

K dispozici je sedm studií reziduí provedených na prasatech za použití injekčního roztoku tylosinu podávaného intramuskulární cestou. Šest studií bylo provedeno buď s přípravkem Tylan 200 mg/ml, Tisergen 200 mg/ml, Bilosin 200 mg/ml, nebo s přípravkem Tilosina 200 mg/ml. U jedné studie není známo složení použitého přípravku.

K dispozici byly dvě studie deplece reziduí provedené v souladu se správnou laboratorní praxí. Jedna z těchto studií byla provedena v roce 1990 s přípravkem Tylan 200 mg/ml injekční roztok. Živá hmotnost ošetřovaných prasat se pohybovala v rozmezí od 19 do 26 kg. Zvířata ve skupinách po šesti byla léčena dávkou 10 mg/kg živé hmotnosti jednou denně po dobu 5 dnů, přičemž maximální objem injekce byl 1,3 ml. Zvířata byla poražena 6 hodin, 3 dny a 7, 14 a 28 dnů po léčbě. Pomocí HPLC-UV byla v ledvinách, játrech, kůži + tukové tkáni, svalovině a místě injekce (střední část 200 g) analyzována rezidua tylosinu, přičemž limit kvantifikace činil 50 µg/kg (tj. polovina hodnoty maximálního limitu reziduí (MRL) 100 µg/kg). Po 3 dnech byl tylosin detekován pouze v místě injekce. Sedm dní po poslední injekci byla rezidua ve všech vzorcích místa injekce pod hodnotou MRL. Ochranná lhůta, kterou lze stanovit na základě této studie pro dávkování 10 mg/kg živé hmotnosti za den po dobu 5 po sobě jdoucích dní a vypočítat pomocí „alternativní“ metody pro stanovení ochranné lhůty v souladu s pokyny výboru CVMP ohledně přístupu k harmonizaci ochranných lhůt (EMA/CVMP/036/95)¹ s 30% bezpečnostním rozpětím, činí 10 dnů. Maximální objem injekce testovaný v této studii (1,3 ml) však je menší než doporučený objem, protože zvířata ve studii byla lehká (pokyny VICH GL 48 doporučují, aby měla prasata hmotnost 40–80 kg). Pokud by se měl tento objem extrapolovat na větší prasata (vykrmovaná prasata nebo prasnice), bylo by tedy nutné celkovou dávku rozdělit, což by vyžadovalo podání vícero injekcí, což se nepovažuje za proveditelnou variantu. Proto se má za to, že tuto studii nelze použít ke stanovení ochranné lhůty pro prasata pro přípravky dotčené tímto postupem přezkoumání.

Další studie deplece reziduí splňující zásady správné laboratorní praxe byla provedena v roce 2010 s přípravkem Tisergen 200 mg/ml. Studie byla převážně provedena v souladu se současnými standardy. Některé vzorky injekčních míst z ošetřených prasat však měly nižší hmotnost, než jakou doporučují pokyny CVMP (500 g ± 20 % pro vzorek střední části a 300 g ± 20 % (EMA/CVMP/542/03)²), a ta se pohybovala v rozsahu 366–440 g (vzorek střední části) a 215–288 g (vzorek tkáně okolo místa injekce). Hodnota pH testovaného přípravku (z osvědčení o analýze) byla mírně kyselejší, než hodnota u přípravku Tisergen 200 uvedená ve specifikaci produktu konečného přípravku, avšak výbor CVMP usoudil, že tato malá odchylka pH neovlivňuje získané výsledky týkající se deplece reziduí. Živá hmotnost prasat použitých ve studii se pohybovala v rozmezí 45,08 až 54,56 kg (v souladu s doporučením v pokynech VICH GL 48). Zvířata ve skupinách po šesti byla léčena dávkou 20 mg/kg živé hmotnosti jednou denně po dobu 5 dnů, přičemž maximální objem injekce byl 5,5 ml. Zvířata byla poražena 7, 12, 17, 22 a 27 dnů po léčbě. Pomocí validované metody HPLC-UV byl v ledvinách, játrech, kůži + tukové tkáni, svalovině a místě injekce (střední část a okolní tkáň) analyzován tylosin A, markerové reziduum, přičemž limit kvantifikace činil 50 µg/kg (polovina hodnoty MRL). Kvantifikovatelné hladiny tylosinu A byly naměřeny pouze ve vzorcích z prvních dvou časových bodů porážky (7 dnů a 12 dnů po léčbě). Ve svalovině, játrech, ledvinách, kůži + tukové tkáni byly koncentrace tylosinu A pod hodnotou MRL (100 µg/kg) ve všech časových bodech. V místě injekce byly koncentrace tylosinu A nad limitem kvantifikace u 5 vzorků z 6, a nad hodnotou MRL u dvou zvířat z 6, a sice 7 dnů po léčbě. 12 dnů po léčbě byl pouze jeden vzorek nad limitem kvantifikace. Ochranná lhůta, kterou lze následně odvodit z údajů z této studie na základě dávkování 20 mg/kg živé hmotnosti za den po dobu 5 po sobě jdoucích dnů a za použití „alternativní“ metody s 30% bezpečnostním

¹ Pokyny výboru CVMP ohledně přístupu k harmonizaci ochranných lhůt (EMA/CVMP/036/95) – [odkaz](#)

² Pokyny Výboru CVMP ohledně reziduí v místě injekce (EMA/CVMP/542/03-FINAL) – [odkaz](#)

rozpětím (se zohledněním vzorku, který byl 12. den nad limitem kvantifikace), činí 16 dnů s omezeným objemem injekce 5 ml.

Třetí studie, která nebyla v souladu se zásadami správné laboratorní praxe, byla provedena v roce 1992 s přípravkem Bilosin 200 mg/ml injekční roztok. Plán této studie neodpovídá současným standardům. Živá hmotnost prasat použitých ve studii se pohybovala v rozmezí 64 až 77 kg. Zvířata ve skupinách po čtyřech byla léčena dávkou 5 ml přípravku na každé zvíře, tj. 12,5–15,6 mg/kg, každých 12 hodin po dobu 3 dnů a následně byla poražena 7, 14 a 21 dnů po léčbě. V ledvinách, játrech, svalovině a místě injekce byl analyzován tylosin částečně validovanou mikrobiologickou metodou s limitem detekce 200 µg/kg (tj. dvojnásobek hodnoty MRL). Ve svalovině a ledvinách byly všechny koncentrace tylosinu ve všech časových bodech pod limitem detekce. V místě injekce byly u dvou zvířat koncentrace tylosinu 7 dnů po léčbě vyšší než limit detekce a hodnota MRL a poté klesly pod limit detekce 14 a 21 dnů po léčbě. V játrech byly koncentrace tylosinu vyšší než limit detekce a hodnota MRL u všech zvířat 7 dnů po léčbě a u tří zvířat 14 dnů po léčbě (rozmezí 210 až 320 µg/kg) a poté klesly pod limit detekce 21 dnů po léčbě. Výsledky z této studie se obtížně interpretují, neboť nelze odhadnout, jakou část koncentrace tylosinu detekované touto metodou tvoří tylosin A (neboť markerové reziduum pro MRL je tylosin A). Důležitý je metabolismus v játrech a je pravděpodobné, že podíl tylosinu A klesá v porovnání s původním přípravkem. Například údaje pocházející od telat ukazují, že 4 hodiny po intramuskulárním podání představuje tylosin A 36,7 %, 31 % a 70 % mikrobiologických reziduí přítomných v ledvinách, játrech a svalovině, avšak nejsou k dispozici žádné informace o injekci (EMA, 1997)³. Výbor CVPM má za to, že na základě této studie není možné stanovit spolehlivou ochrannou lhůtu vzhledem k výše uvedeným nedostatkům, avšak zejména v důsledku použití mikrobiologické metody k detekci reziduí tylosinu a s ní spojeného vysokého limitu detekce, který se nachází nad hodnotou MRL.

V roce 1993 byly provedeny dvě studie na prasatech nesplňující zásady správné laboratorní praxe s přípravkem Bilosin 200 mg/ml injekční roztok. Plán těchto studií neodpovídá současným standardům. Živá hmotnost prasat použitých ve studii se pohybovala v rozmezí 63,50 až 82,55 kg. Zvířata ve skupinách po čtyřech byla léčena dávkou 5 ml přípravku na každé zvíře, tj. 12,1 až 15,7 mg/kg, dvakrát denně po dobu 3 dnů a následně byla poražena 21, 28 a 35 dnů po léčbě. V ledvinách, játrech, tukové tkáni, kůži, svalovině a místě injekce (nejsou k dispozici žádné informace o vzorku injekčního místa) byl analyzován tylosin částečně validovanou mikrobiologickou metodou s limitem kvantifikace 100 µg/kg (tj. rovnající se hodnotě MRL). Ve svalovině, tukové tkáni, kůži, ledvinách a místě injekce byly všechny koncentrace tylosinu pod limitem kvantifikace (100 µg/kg) 21., 28. a 35. den. V játrech byly koncentrace tylosinu vyšší než hodnota MRL 21 a 28 dnů po poslední dávce a poté klesly pod hodnotu MRL 35. den. Stejně jako u předchozí studie je obtížné interpretovat výsledky těchto dvou studií nesplňujících zásady správné laboratorní praxe a použít je ke stanovení ochranných lhůt, zejména proto, že tato metoda neumožňuje odhadnout, jaký podíl koncentrace tylosinu detekované touto mikrobiologickou metodou odpovídá tylosinu A. Výbor CVPM proto usuzuje, že z této studie není možné stanovit spolehlivou ochrannou lhůtu vzhledem k řadě nedostatků studie (zejména použití mikrobiologické metody).

Dále byla k dispozici recenzovaná studie provedená autory Prats *et al.* 2002⁴ s přípravkem Tilosina 200 mg/ml. V publikaci není uvedeno, zda studie splňovala zásady správné laboratorní praxe, a plán studie není v souladu se současnými standardy. Živá hmotnost prasat se pohybovala v rozmezí od 28 do 32 kg. Zvířata ve skupinách po čtyřech byla léčena dávkou 10 mg/kg živé hmotnosti jednou denně po dobu 5 dnů a následně byla poražena 3, 7, 10 a 14 dnů po léčbě. Pomocí validované metody HPLC-UV byl v ledvinách, játrech, kůži + tukové tkáni a místě injekce (střední část 250 g) analyzován tylosin

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

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

A, markerové reziduum, přičemž limit kvantifikace činil 50 µg/kg. 10. den a 14. den po léčbě byly všechny vzorky pod limitem kvantifikace. V játrech byly koncentrace tylosinu A pod hodnotou MRL (100 µg/kg) ve všech časových bodech. Ve svalovině byl jeden vzorek roven hodnotě MRL 7. den po léčbě. V ledvinách a kůži + tukové tkáni byl jeden vzorek nad hodnotou MRL 3. a 7. den po léčbě. V místě injekce byly koncentrace tylosinu A nad hodnotou MRL ve všech vzorcích 3. den a 7. den po podání poslední dávky. Odhaduje se, že maximální objem injekce byl nižší než 1,6 ml vzhledem k živé hmotnosti testovaných zvířat. Ochranná lhůta, kterou lze odvodit z tohoto souboru údajů na základě alternativní metody s 30% bezpečnostním rozpětím a týkající se dávky 10 mg/kg živé hmotnosti za den po dobu 5 po sobě jdoucích dnů, činí 13 dnů s omezeným objemem injekce 1,6 ml. Pokud by se měl tento objem extrapolovat na větší prasata (vykrmovaná prasata nebo prasnice), bylo by tedy nutné celkovou dávku rozdělit, což by vyžadovalo podání vícero injekcí, což se nepovažuje za proveditelnou variantu. Z tohoto důvodu se usuzuje, že tuto studii nelze použít ke stanovení ochranné lhůty pro prasata pro přípravky dotčené tímto postupem přezkoumání.

Další recenzovaná studie reziduí u prasat (Moats *et al.* 1985⁵) byla provedena s přípravkem obsahujícím tylosin, u něhož nejsou k dispozici informace o složení. Plán studie neodpovídá současným standardům. Živá hmotnost ošetřovaných prasat se pohybovala v rozmezí od 80 do 110 kg. Zvířata ve skupinách po třech byla ošetřena jedinou dávkou 8,8 mg tylosinu na kg živé hmotnosti a poražena 4 hodiny a 1, 2, 4 a 8 dnů po léčbě. Dva měsíce po experimentu (nejsou k dispozici žádné informace o podmínkách uchovávání a stabilitě tylosinu) byl v ledvinách, játrech, svalovině a místě injekce (nejsou k dispozici žádné informace o vzorku injekčního místa) analyzován tylosin za použití metody HPLC-UV s limitem detekce pod 100 µg/kg a rovněž za použití mikrobiologické metody pro tylosin s limitem detekce cca 500 µg/kg, pro kterou nejsou k dispozici žádné údaje o validaci. Ve svalovině, játrech a ledvinách nebyly po 24 hodinách po léčbě detekovány žádné koncentrace tylosinu ani jednou z uvedených analytických metod. V místě injekce nebyly po 48 hodinách po léčbě detekovány žádné koncentrace tylosinu ani jednou z metod. Vzhledem k řadě zjištěných nedostatků nemohl výbor CVMP z této studie odvodit ochrannou lhůtu. Je však třeba poznamenat, že v porovnání s ostatními uváděnými studiemi se všechna rezidua nacházela pod hodnotou MRL teprve po 48 hodinách po léčbě. Nicméně vzhledem k chybějícím informacím o stabilitě vzorků během jejich uchovávání je tento výsledek velmi diskutabilní.

Další studie reziduí provedená s přípravkem Tylan 200 je shrnuta v jedné ze zpráv Společného expertního výboru FAO/WHO pro potravinářské přídatné látky (1991)⁶. Tato studie byla předložena spolu s původní žádostí o registraci přípravku Tylan 200 ve Francii. Plán studie neodpovídá současným standardům. Živá hmotnost ošetřovaných prasat činila přibližně 120 kg. Zvířata ve skupinách po třech byla léčena dávkou 8,8 mg/kg živé hmotnosti dvakrát denně po dobu 3 dnů, přičemž maximální objem injekce byl 5 ml, a následně byla poražena 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28 a 35 dnů po léčbě. V ledvinách, játrech a místě injekce (střední část: 100–110 g) byl analyzován obsah tylosinu za použití mikrobiologické metody s limitem kvantifikace 100 µg/kg rovnající se hodnotě MRL, pro kterou nejsou k dispozici údaje o validaci. Rezidua přetrvávala nejdéle v místě injekce a u jednoho ze 3 zvířat se nacházela nad hodnotou MRL ještě 21. den po léčbě. 28 dnů po léčbě již došlo k depleci reziduí ve vzorcích místa injekce pod limit kvantifikace 100 µg/kg. Stojí za povšimnutí, že rezidua ve všech ostatních tkáních, z nichž byly odebrány vzorky (ledviny a játra), se nacházela pod příslušnými hodnotami MRL 14 dnů po léčbě. Z této studie není možné vyvodit žádný závěr vzhledem k velmi nedostatečnému hlášení a ke skutečnosti, že byla založena na mikrobiologické metodě, která neumožňuje odhadnout, jaký podíl detekované koncentrace tylosinu odpovídá tylosinu A.

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

⁶ JECFA (1991). 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.

Diskuse

Do rozsahu působnosti tohoto postupu přezkoumání spadá 132 přípravků. Složení všech dotčených přípravků je velmi podobné, pouze s menšími rozdíly v koncentracích použitých pomocných látek a léčivé látky tylosinu. Menší rozdíly v koncentracích stejných pomocných látek se nepovažují za ovlivňující depleci reziduí z místa injekce. Vzhledem k podobnosti ve složení všech přípravků, kterých se tento postup přezkoumání týká, a s přihlédnutím ke skutečnosti, že menší rozdíly v koncentraci tylosinu a pomocných látek neovlivní depleci reziduí v tkáních prasat, je výbor CVMP toho názoru, že je možné použít spolehlivé údaje z nejprůkaznějších studií k odvození ochranných lhůt pro všechny dotčené přípravky v tomto postupu přezkoumání.

Výboru CVMP bylo předloženo sedm studií reziduí u prasat. Na základě údajů ze všech dostupných studií deplece reziduí výbor rovněž usuzuje, že určující tkání pro obsah reziduí je místo injekce. Výbor CVMP usuzuje, že ze všech sedmi dostupných studií je studie s přípravkem Tisergen 200 mg/ml splňující zásady správné laboratorní praxe a navržená v souladu se současnými standardy nejspolehlivější dostupnou studií a lze ji použít k odvození ochranné lhůty pro prasata u všech dotčených přípravků (navzdory tomu, že pH přípravku použitého pro tuto studii bylo mírně kyslejší než pH uvedené ve specifikaci přípravku). Údaje z této studie ukazují, že 12. den po léčbě se pouze jeden vzorek nacházel nad limitem kvantifikace 50 µg/kg a pod hodnotou MRL (100 µg/kg). Za použití „alternativní“ metody byl přidán doplňující bezpečnostní faktor 30 %, což vedlo k ochranné lhůtě v délce 16 dnů.

Na základě výsledků ze studie deplece reziduí provedené s přípravkem Tisergen 200 mg/ml u prasat dospěl výbor k závěru, že u přípravků dotčených tímto postupem přezkoumání obsahujících tylosin v koncentraci až 200 mg tylosin báze na ml se má používat ochranná lhůta 16 dnů s omezením objemu injekce na maximálně 5 ml. U veterinárního léčivého přípravku Tylobel 25% obsahujícího 250 mg tylosin báze na ml (držitel rozhodnutí o registraci: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) výbor usuzuje, že celkové množství injekčního tylosinu určené k podání má být stejné jako množství použité ve studii deplece reziduí provedené s přípravkem Tisergen 200 mg/ml, ze které je odvozena ochranná lhůta pro všechny ostatní dotčené přípravky. Vzhledem k tomu, že ve studii s přípravkem Tisergen 200 mg/ml byla maximální koncentrace injikovaného tylosinu 1 g (5 ml * 200 mg/ml), měl by být maximální objem injekce přípravku Tylobel 25% omezen na 4 ml. Ke zohlednění nejistot týkajících se dopadu nižšího objemu injekce na rychlost absorpce tylosinu v místě injekce se pak považuje jako přiměřený doplňující bezpečnostní faktor 10 %. Ochranná lhůta pro přípravek Tylobel 25% (držitel rozhodnutí o registraci: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) tudíž má být 18 dní s omezením objemu injekce na maximálně 4 ml.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Výbor CVMP obdržel žádost, aby přezkoumal veškeré dostupné údaje o depleci reziduí veterinárních léčivých přípravků obsahujících tylosin bázi a dodávaných ve formě injekčního roztoku k intramuskulárnímu podání u prasat a doporučil ochranné lhůty pro maso z léčených prasat.

Vyhodnocení přínosů

Přestože účinnost dotčených přípravků u prasat nebyla v rámci tohoto přezkoumání specificky posuzována, jsou hodnocené přípravky považovány za účinné při léčbě stavů způsobených citlivými organismy u prasat.

Hodnocení rizik

V rámci tohoto postupu přezkoumání nebyly posuzovány kvalita, bezpečnost pro cílové druhy zvířat, bezpečnost pro uživatele a riziko pro životní prostředí dotčených veterinárních léčivých přípravků.

Bylo identifikováno riziko týkající se délky schválených ochranných lhůt pro prasata (maso a vnitřnosti), která v případě některých přípravků nemusí být dostatečně dlouhá, aby umožnila snížení obsahu reziduí tylosinu pod schválené hodnoty MRL ve všech jedlých tkáních do konce ochranné lhůty, a představuje tudíž riziko pro spotřebitele masa a vnitřností prasat, jež byla léčena těmito přípravky.

Na základě vlastnických studií deplece reziduí v tkáních prasat bylo možné odvodit ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti v délce 16 dnů s omezením objemu injekce na 5 ml pro všechny přípravky vyjma přípravku Tylobel 25% (držitel rozhodnutí o registraci: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), pro který zůstává zachována ochranná lhůta 18 dnů s omezením objemu injekce na 4 ml. Extrapolace údajů byla provedena na základě složení pomocných látek v dotčených přípravcích.

Opatření k řízení nebo zmírnění rizik

Evropská komise stanovila hodnoty MRL pro tylosin v jedlých tkáních prasat, aby zajistila bezpečnost spotřebitelů potravin a potravinářských výrobků ze zvířat, která byla léčena přípravky obsahujícími tylosin. Aby došlo ke snížení obsahu reziduí pocházejících z tylosinu pod hodnoty MRL, musí být zachován dostatečný odstup mezi léčbou a porážkou.

Výbor usoudil, že u dotčených přípravků nepovedou rozdíly v koncentracích pomocných látek k odlišným rychlostem absorpce z místa injekce.

Jeden z držitelů rozhodnutí o registraci zapojený do postupu přezkoumání předložil spolehlivou studii deplece reziduí provedenou v souladu se zásadami správné laboratorní praxe a údaje z ní umožnily doporučit 16denní ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti u 131 dotčených přípravků, tj. u přípravků obsahujících 50 mg/ml a 200 mg/ml tylosinu ve formě injekčního roztoku k intramuskulárnímu podání prasatům, při současném omezení objemu injekce na 5 ml a 18denní ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti u jednoho dotčeného přípravku (Tylobel 25% (držitel rozhodnutí o registraci: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)) při současném omezení objemu injekce na 4 ml. Ke zohlednění vyšší síly tylosinu, a tudíž ke zohlednění nejistot týkajících se dopadu nižšího objemu injekce na rychlost absorpce tylosinu v místě injekce byl u posledně jmenovaného přípravku přidán doplňující bezpečnostní faktor 10 %.

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Poté, co zvážil důvody pro předložení záležitosti k přezkoumání a dostupné údaje, dospěl výbor CVMP k závěru, že u 131 dotčených přípravků uvedených v příloze I se mají ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti pocházející z léčených prasat pozměnit na 16 dnů a objem injekce omezit na 5 ml. U jednoho dotčeného přípravku (Tylobel 25% (držitel rozhodnutí o registraci: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)) se má ochranná lhůta pozměnit na 18 dnů a objem injekce omezit na 4 ml.

U všech dotčených veterinárních léčivých přípravků zůstává celkový poměr přínosů a rizik příznivý pod podmínkou doporučených změn v informacích o přípravku (viz příloha III).

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

Vzhledem k tomu, že:

- dle předložených údajů je složení dotčených přípravků velmi podobné, což umožňuje použít údaje ze spolehlivé studie deplece reziduí u prasat ke stanovení ochranných lhůt pro všechny dotčené přípravky;

- byla předložena studie deplece reziduí splňující zásady správné laboratorní praxe provedená s injekčním roztokem tylosinu podávaným intramuskulárně prasatům, na jejímž základě bylo možné stanovit ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti léčených prasat u všech dotčených přípravků uvedených v příloze I. Ochranné lhůty byly považovány za dostačující k zajištění bezpečnosti spotřebitelů, pokud byl omezen objem injekce;
- na základě dostupných údajů o depleci reziduí výbor CVMP usoudil, že ochranné lhůty pro tylosin pro maso a vnitřnosti z léčených prasat je třeba pozměnit, aby byla zajištěna bezpečnost spotřebitelů, jak je uvedeno v příloze III;
- výbor CVMP usoudil, že celkový poměr přínosů a rizik je u přípravků zahrnutých do tohoto postupu (viz příloha I) je i nadále příznivý pod podmínkou, že budou provedeny změny v informacích o přípravku;

výbor CVMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků obsahujících tylosin bázi (jako jedinou léčivou látku) ve formě injekčního roztoku pro intramuskulární podání u prasat (viz příloha I), aby bylo možné změnit souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace v souladu s doporučenými změnami v informacích o přípravku uvedenými v příloze III.

Příloha III

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

A. Pro Tylobel 25% uvedený v příloze I (držitel rozhodnutí o registraci: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)

4.9 Podávané množství a způsob podání

Prasatům nepodávat více než 4 ml na jedno místo injekce.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 18 dnů.

Označení na obalu

8. OCHRANNÁ LHŮTA

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 18 dnů.

Příbalová informace

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA A ZPŮSOB PODÁNÍ

Prasatům nepodávat více než 4 ml na jedno místo injekce.

10. OCHRANNÁ LHŮTA

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 18 dnů.

B. Pro všechny ostatní přípravky uvedené v příloze I

Souhrn údajů o přípravku

4.9 Podávané množství a způsob podání

Prasatům nepodávat více než 5 ml na místo vpichu injekce.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 16 dnů.

Označení na obalu

8. OCHRANNÁ LHŮTA

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 16 dnů.

Příbalová informace

8.DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA A ZPŮSOB PODÁNÍ

Prasatům nepodávat více než 5 ml na místo vpichu injekce.

10. OCHRANNÁ LHŮTA

Prasata:

Maso a vnitřnosti: 16 dnů