

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	Druhy zvířat	Cesta podání
Bulharsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Bulharsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tylosin báze	50 mg/ml	Injekční roztok	Kočky, skot, psi, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Bulharsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, psi, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Bulharsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	Kočky, skot, psi, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Bulharsko	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Dánsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Dánsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Dánsko	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Estonsko	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald	Macrolan-200	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
	74013 Harju maakond Estonia						
Estonsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Francie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Francie	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Francie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Francie	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Francie	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Irsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Irsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Irsko	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere	Tiljet Solution for Injection	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata,	Ovce: intramuskulární

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
	33500 Libourne France					ovce	cesta
Itálie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Itálie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katėms	Tylosin báze	50 mg/ml	Injekční roztok	Kočky, skot, psi, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams, avims ir ožkoms	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Lotyšsko	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Lotyšsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Maďarsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Maďarsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
		részére					
Německo	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Německo	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Německo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Polsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Polsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Polsko	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	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Portugalsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Portugalsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Rakousko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
	Bulgaria	und Schweine					
Rakousko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Rakousko	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, psi, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Rakousko	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Rumunsko	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tylosintartrát	200 mg/ml	Injekční roztok	Ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Rumunsko	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tylosintartrát	200 mg/ml	Injekční roztok	Ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Rumunsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Rumunsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Řecko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Řecko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosintartrát	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Řecko	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Řecko	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tylosintartrát	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Ovce: intramuskulární cesta
Řecko	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tylosintartrát	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, ovce, prasata, psi, kočky	Ovce: intramuskulární cesta
Španělsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Španělsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta
Španělsko	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Tylosin báze	200 mg/ml	Injekční roztok	Skot, kozy, prasata, ovce	Ovce: intramuskulární cesta

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnech údajů
o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích**

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahujících tylosin ve formě injekčního roztoku určených k podání ovcím (viz příloha I)

1. Úvod

Tylosin je makrolidové antibiotikum, které produkuje bakterie *Streptomyces fradiae*. Působí většinou vůči grampozitivním bakteriím a mykoplazmám. Není účinné proti *Enterobacteriaceae*. Tylosin a jeho fosfátové a tartrátové soli se používají ve veterinárních léčivých přípravcích k léčbě onemocnění, která jsou vyvolána 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.

Byla předložena žádost v souladu s čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, tj. žádost o registraci generického přípravku v rámci decentralizovaného postupu pro veterinární léčivý přípravek Tylovectin obsahující 200 mg tylosinu na ml, přičemž referenčním členským státem je Francie (FR/V/0323/001/DC). Referenčním léčivým přípravkem je Tylan 200 injekční roztok, který je registrován v různých členských státech.

Žádost o registraci generického přípravku (Tylovectin) se týkala skotu, prasat, ovcí a koz jakožto cílových druhů, což je v souladu s referenčním léčivým přípravkem tak, jak je registrován ve Francii (Tylan 200). V některých členských státech, včetně Nizozemska, však nebyl referenční léčivý přípravek registrován k použití u ovcí.

Navrhovaná ochranná lhůta pro maso ovcí u generického přípravku Tylovectin činila 42 dnů, což je v souladu s francouzským referenčním léčivým přípravkem Tylan 200.

Z informací o referenčním léčivém přípravku (Tylan 200), které poskytl referenční členský stát Francie, vyšlo najevo, že ochranná lhůta pro ovce byla založena na extrapolaci ochranné lhůty pro skot, která činí 28 dnů. Pro cílový druh ovce nebyly k dispozici žádné konkrétní údaje o reziduích.

Podle stávajících právních předpisů a příslušných pokynů mají být maximální limity reziduí a ochranné lhůty u všech hlavních potravinových druhů zvířat stanoveny na základě údajů o depleci reziduí specifických pro daný druh. Ovce (maso) se považuje za hlavní druh zvířat určený k produkci potravin. Pokyny výboru CVMP k požadavkům na údaje o bezpečnosti a reziduích u farmaceutických veterinárních léčivých přípravků určených k minoritnímu použití nebo pro minoritní druhy zvířat (MUMS) / pro omezený trh (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1)¹ umožňují extrapolaci ochranné lhůty mezi živočišnými druhy, avšak pouze z hlavního druhu na druh minoritní.

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici údaje o depleci reziduí u hlavního druhu ovce, domnívalo se Nizozemsko, že ochranná lhůta referenčního léčivého přípravku (Tylan 200) pro ovce nebyla dostatečně odůvodněna. Vhodnost ochranné lhůty referenčního léčivého přípravku pro ovce proto není jistá.

Bylo zaznamenáno, že v EU existují různé schválené ochranné lhůty pro ovce (mléko, maso a vnitřnosti) u veterinárních léčivých přípravků obsahujících tylosin ve formě injekčního roztoku určeného k podávání ovcím, např. pro ovčí maso a vnitřnosti od 8 dnů do 42 dnů a pro ovčí mléko od 4 dnů do 7 dnů. Nizozemsko proto mělo za to, že v zájmu ochrany bezpečnosti spotřebitelů v Unii je zapotřebí

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

předložit tuto otázku výboru CVMP, který byl požádán o přezkoumání všech dostupných údajů o depleci reziduí a o doporučení ochranných lhůt pro ovce (maso a vnitřnosti a mléko).

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

Kvalitativní a kvantitativní složení

Byly obdrženy informace o složení dotčených přípravků ($n = 50$). U tří přípravků je koncentrace tylosinu 50 mg/ml, zatímco u ostatních 47 přípravků činí 200 mg/ml.

Bez ohledu na sílu tylosinu je složení 49 z dotčených přípravků velmi podobné. U těchto 49 přípravků jsou jako pomocné látky uvedeny benzylalkohol a propylenglykol (v koncentracích, které se mezi jednotlivými přípravky mírně liší) a rovněž malé koncentrace různých látek pro úpravu pH. V této skupině 49 přípravků obsahuje většina přípravků jako léčivou látku tylosin ve formě báze, zatímco pouze pět přípravků obsahuje tylosin ve formě tartrátu (vinan). Má se za to, že chemické formy léčivé látky, ať už se jedná o bázi nebo tartrát tylosinu, mají podobné chování (FAQ, 2006²) a vzhledem k tomu, že tylosin je slabá báze s $pK_a = 7,73$, lze očekávat, že bude za fyziologických podmínek (tj. při pH 7,4) ionizovat a vytvářet soli. Má se tedy za to, že chemická forma nemá vliv na absorpci reziduí z tkání (včetně místa vpichu). Rozdíly v koncentracích benzylalkoholu a propylenglykolu a látek pro úpravu pH se rovněž nepovažují za ovlivňující absorpci z tkání a místa vpichu.

U jednoho přípravku (Tilocen) bylo namísto propylenglykolu použito rozpouštědlo polyethylenglykol 400. Zatímco menší rozdíly v koncentracích stejných pomocných látek se nepovažují za ovlivňující depleci reziduí, různá rozpouštědla mohou mít účinek na viskozitu lékových forem, což může ovlivnit absorpci. Publikované údaje skutečně prokázaly, že rychlost absorpce z místa vpichu je nepřímo úměrná viskozitě přípravku, tj. čím vyšší je viskozita, tím pomalejší je absorpce (Kakemi *et al.*, 1972³). Vzhledem k tomu, že viskozita propylenglykolu a polyethylenglykolu 400 je odlišná, nelze vyloučit významný vliv této skutečnosti na absorpci a depleci reziduí a následně na ochranné lhůty potřebné pro injekční roztoky tylosinu s těmito různými pomocnými látkami.

Deplece reziduí v mase a vnitřnostech ovcí

Dva dotčení držitelé rozhodnutí o registraci předložili dvě studie deplece reziduí. Výsledky z jedné z těchto studií nebylo možné použít, protože chyběly údaje o koncentraci reziduí v místě vpichu. Druhá předložená studie byla studie reziduí provedená v souladu se zásadami správné laboratorní praxe, přičemž zkoumala injekční roztok tylosinu u ovcí podávaný intramuskulární cestou. Tato studie byla provedena s přípravkem Tylosin/Anafasis obsahujícím jako pomocné látky benzylalkohol a propylenglykol. Na základě této studie bylo potvrzeno místo vpichu, jakožto tkáň určující ochrannou lhůtu. Údaje z této studie nebylo možné použít jako základ pro extrapolaci ochranné lhůty u jediného přípravku obsahujícího pomocnou látku polyethylenglykol 400 (Tilocen, držitel rozhodnutí o registraci: A. Nikolakopoulos S.A), neboť rozdíly mezi absorpcí reziduí z místa vpichu u těchto dvou přípravků (tj. vzhledem k rozdílným viskozitám přípravků s rozdílnými pomocnými látkami) nelze vyloučit, jak bylo zmíněno v oddíle výše.

Výsledky z této studie reziduí byly použity pro stanovení ochranných lhůt u všech zbývajících 49 z dotčených 50 přípravků, tj. pro všechny přípravky, které se považují za kvalitativně srovnatelné, pokud jde o pomocné látky.

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.

Tato studie reziduí byla provedena u ovcí s dávkou 10 mg/kg živé hmotnosti podávanou každých 12 hodin po 3 po sobě jdoucí dny. Pomocí validované metody vysokoúčinné kapalinové chromatografie se měřily koncentrace tylosinu v tkáních (sval, tuk, játra, ledviny a místo injekce) 3, 7, 10 a 21 dnů po léčbě. Doporučená léčba a dávka přípravku Tylosin/Anafasis je 10 mg/kg živé hmotnosti po 3–5 dnů, třebaže u většiny přípravků se doporučují pouze 3 dny léčby. Vzhledem k tomu, že zvířatům ve studii byla léčba podávána dvakrát denně na rozdíl od obvykle doporučeného podávání jednou denně, je možné plán studie považovat za reprezentující nejhorší scénář. V této studii však byly identifikovány další nedostatky, kterými byl počet léčených zvířat ($n = 3$) nižší, než je požadovaný počet v pokynech VICH GL 48⁴, zvířata byla velmi mladá (průměrná živá hmotnost 12 kg) a rovněž odběr vzorků z místa vpichu nezahrnoval vzorek z vnějšího kruhu.

Po analýze údajů o reziduích z místa vpichu za použití doporučeného statistického softwaru EMA (WT 1.4) se dospělo k závěru, že ne všechny statistické požadavky (tj. F-test) byly splněny. Výbor proto použil „alternativní“ metodu pro stanovení ochranné lhůty v souladu s pokyny výboru CVMP pro přístup k harmonizaci ochranných lhůt (EMA/CVMP/036/95)⁵. Koncentrace reziduí byly 21. den po podání poslední dávky ve všech vzorcích z místa vpichu pod stanoveným maximálním limitem reziduí (MRL) pro tylosin v masu ovcí, který činí 100 µg/kg. Vzhledem k omezenému počtu léčených zvířat ($n = 3$), jejich hmotnosti (průměrná živá hmotnost 12 kg) a následně i malému injekčnímu objemu nutnému k léčbě těchto tří jehňat (0,6 ml), spolu s chybějící analýzou kruhových vzorků z místa vpichu, byl považován za nezbytný další bezpečnostní faktor o velikosti 30 %, což vedlo k ochranné lhůtě 28 dnů.

Je třeba upozornit, že tento přípravek lze použít u dospělých ovcí a že dospělé ovce by vyžadovaly léčbu vyššími injekčními objemy. Vzhledem k tomu, že ochranná lhůta je stanovena se zřetelem na přetrvávání reziduí v místech vpichu a vyšší injekční objem může vést k vyšším místním reziduím v místech vpichu, byla by pro dospělé ovce léčené tylosinem intramuskulárně nutná delší ochranná lhůta. Zatímco dle stávajících norem se studie deplece reziduí mají provádět u zvířat, která jsou reprezentativní pro cílovou populaci, nebylo možné takové údaje získat v kontextu tohoto postupu přezkoumání. Možností, jak překonat chybějící údaje u dospělých ovcí, by tudíž bylo omezit injekční objem na objem použitý v dostupné studii reziduí provedené s přípravkem Tylosin/Anafasis (0,6 ml). Protože by však omezení injekčního objemu vedlo k nutnosti podávat dospělým zvířatům 8 až 10krát injekci na jednu léčebnou dávku, nepovažuje se toto řešení za vhodné jak z praktických důvodů, tak z hlediska dobrých životních podmínek zvířat.

Na základě dostupných údajů o reziduích by léčba ovce vážící 50 kg vyžadovala injekční objem 2,5 ml. To představuje depozit v místě vpichu přibližně čtyřikrát větší, než je množství tylosinu použité v dostupné studii reziduí, jež činilo 0,6 ml. Na základě dostupné studie reziduí byl stanoven poločas ($T_{1/2}$) přibližně dva dny pro absorpci z místa vpichu. Pokud by měl větší injekční objem teoreticky stejnou absorpční rychlost, jaká byla stanovena pro objem 0,6 ml, pak by se musela ochranná lhůta prodloužit přibližně o 5 dnů, tj. celkem na 33 dnů (výsledek vychází z 21 dnů plus 30% bezpečnostní interval a k tomu zmíněných 5 dnů). Bylo však hlášeno, že rychlost absorpce z místa vpichu závisí na řadě faktorů (např. injekční objem, pomocné látky, lipofilita léčivé látky), a bez konkrétních údajů o reziduích je těžké kvantifikovat vliv zvyšujícího se injekčního objemu / místa vpichu na absorpční rychlost.

Je třeba poznamenat, že ochranná lhůta pro maso ovcí u mnoha přípravků, které spadají do rozsahu působnosti tohoto postupu, včetně generického přípravku Tylovecin a referenčního léčivého přípravku

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 (EMA/CVMP/036/95) - [link](#)

Tylan 200 registrovaného ve Francii, je 42 dnů. Teoreticky by ochranná lhůta 42 dnů kompenzovala snížení rychlosti uvolňování o více než 250 %. Třebaže tyto teoretické výpočty nejsou vědecky podloženy údaji, je přiměřené předpokládat, že ochranná lhůta 42 dnů by zajistila, že spotřebitelé nebudou vystaveni dotčeným reziduí, pokud by byl injekční objem omezen na 2,5 ml na jedno místo vpichu.

Ve světle omezených údajů a výše zmiňovaných úvah výbor tudíž usoudil, že harmonizace ochranných lhůt u 49 z 50 dotčených přípravků v rámci tohoto postupu přezkoumání na ochrannou lhůtu 42 dní pro maso a vnitřnosti z ovcí by byla konzervativním přístupem k zajištění bezpečnosti spotřebitelů (tj. k zajištění, že množství reziduí v místě vpichu bude pod stanoveným MRL pro tylosin v mase (100 µg/kg)).

U ovcí s váhou větší než 50 kg výbor CVMP doporučuje, aby se dávka rozdělila mezi dvě místa vpichu.

Deplece reziduí v ovčím mléce

Nebyly předloženy žádné vlastní studie deplece reziduí u bahnic. Výboru CVMP však byly poskytnuty dvě veřejně dostupné studie. První studie byla provedena s 50 mg/ml tylosinu (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Česká republika)⁶. V této studii bylo sedm bahnic (plemene slovenské merino) ošetřováno intramuskulárně tylosinem ve formě báze 50 mg na ml v dávce 100 mg na 10 kg živé hmotnosti po dobu pěti po sobě jdoucích dnů. Vzorky mléka byly analyzovány metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie s extrakcí na pevné fázi. Rezidua tylosinu byla v mléce detekována během léčby a nacházela se pod stanoveným maximálním limitem reziduí pro tylosin v mléce skotu (50 µg/kg) 36 hodin po posledním podání a nebyla detekována 48 hodin po poslední léčebné dávce.

Druhá studie byla provedena s bahnicemi plemene Najdi a dávkou 200 mg/ml tylosinu (Tylan 200)⁷. Cílem této studie bylo vyhodnotit kinetiku a pokles reziduí tylosinu v mléce a plazmě laktujících bahnic po jednorázové intramuskulární injekci tylosinu v dávce 10 mg/kg živé hmotnosti. Skutečné koncentrace reziduí však nebyly uvedeny a studie byla provedena s jednorázovou injekcí a nikoli s opakovanými injekcemi. Výbor proto dospěl k závěru, že tyto údaje mají omezenou hodnotu pro rámec tohoto postupu přezkoumání.

Zatímco byly poskytnuty výše uvedené studie reziduí, mléko ovcí se považuje za méně významnou potravinovou komoditu a ochranné lhůty pro mléko ovcí lze extrapolovat ze lhůt pro kravské mléko podle pokynů výboru CVMP k požadavkům na údaje o bezpečnosti a reziduích u farmaceutických veterinárních léčivých přípravků určených k minoritnímu použití nebo pro minoritní druhy zvířat (MUMS) / pro omezený trh (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Tento přístup byl navržen některými z dotčených držitelů rozhodnutí o registraci a výbor CVMP jej podporuje.

Navíc výbor JECFA na svém 66. setkání přezkoumal tylosin a porovnal depleci reziduí tylosinu v mléku krav a ovcí (JECFA, 2006⁸). Výsledky ukazují, že rezidua tylosinu v mléce bahnic podléhají rychlejší depleci než v mléce krav. Dva dny po poslední dávce již nebylo možné tylosin v mléce ovcí detekovat. Tyto údaje tudíž naznačují, že extrapolace 1 : 1 ochranné lhůty z krav na bahnice je odůvodněná.

Diskuse

Do rozsahu působnosti tohoto postupu přezkoumání spadá 50 přípravků. Složení 49 z dotčených přípravků je velmi podobné. U těchto 49 přípravků jsou jako pomocné látky uvedeny benzylalkohol a propylenglykol (v koncentracích, které se mezi jednotlivými přípravky mírně liší) a rovněž malé koncentrace různých látek pro úpravu pH. Zbývající přípravek obsahuje namísto propylenglykolu

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)*.

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

polyethylenglykol 400. Zatímco menší rozdíly v koncentracích stejných pomocných látek se nepovažují za ovlivňující depleci reziduí z místa vpichu, různá rozpouštědla mohou mít účinek na viskozitu lékových forem a následně ovlivnit absorpci reziduí z místa vpichu. Vzhledem k tomu, že místo vpichu je tkáň určující ochrannou lhůtu, extrapolace údajů o reziduích z přípravků obsahujících propylenglykol na přípravek obsahující polyethylenglykol 400 není opodstatněná.

Výboru CVMP byla předložena studie reziduí provedená v souladu se zásadami správné laboratorní praxe s injekčním roztokem tylosinu u ovcí podaným intramuskulární cestou. Tato studie byla provedena s přípravkem Tylosin/Anafasis obsahujícím jako pomocné látky benzylalkohol a propylenglykol. Údaje z této studie tudíž nebylo možné z výše uvedeného důvodu extrapolovat na jediný přípravek obsahující jako pomocnou látku polyethylenglykol 400 (Tilocen, držitel rozhodnutí o registraci: A. Nikolakopoulos S.A). Třebaže u této studie bylo zjištěno několik nedostatků (konkrétněji: počet léčených zvířat ($n = 3$) byl nižší než počet požadovaný v pokynech VICH GL 48, zvířata byla velmi mladá (průměrná živá hmotnost 12 kg) a rovněž vzorky z místa injekce nezahrnovaly vzorek vnějšího kruhu), výsledky prokázaly, že místo vpichu je tkání určující ochrannou lhůtu a výsledky z této studie reziduí byly použity ke stanovení ochranných lhůt pro 49 z 50 dotčených přípravků.

21. den po podání poslední dávky byly koncentrace reziduí v místě vpichu pod stanoveným MRL pro tylosin v masě ovcí, který činí 100 $\mu\text{g/kg}$. Nicméně aby se vyřešily určité nedostatky v souboru údajů, považoval se za nezbytný další bezpečnostní faktor o velikosti 30 %, což vedlo k ochranné lhůtě 28 dnů. Vzhledem k tomu, že přípravek může být používán u dospělých ovcí, kde by byly nutné vyšší injekční objemy, bylo rovněž teoreticky vypočteno, že ochranná lhůta delší o pět dnů (tj. celkem 33 dnů) by mohla kompenzovat zvýšený objem nutný k léčbě ovcí o hmotnosti až 50 kg, přičemž maximální objem je 2,5 ml. Rychlost absorpce z místa vpichu však závisí na řadě faktorů a bez konkrétních údajů o reziduích je těžké kvantifikovat vliv zvyšujícího se injekčního objemu / místa vpichu na absorpční rychlost.

Je třeba poznamenat, že v současnosti je u několika přípravků spadajících do rozsahu tohoto postupu přezkoumání stanovena ochranná lhůta 42 dnů. Výbor usoudil, že harmonizace ochranných lhůt u 49 z dotčených přípravků v rámci tohoto postupu přezkoumání na ochrannou lhůtu 42 dní pro maso a vnitřnosti z ovcí by byla konzervativním přístupem k zajištění bezpečnosti spotřebitelů (tj. k zajištění, že množství reziduí v místě vpichu bude pod stanoveným MRL pro tylosin v masě (100 $\mu\text{g/kg}$)), neboť ochranná lhůta 42 dnů by kompenzovala snížení rychlosti uvolňování o více než 250 % a zajistila bezpečnost spotřebitelů, pokud by byl injekční objem omezen na 2,5 ml na jedno místo vpichu. U ovcí s hmotností nad 50 kg však výbor CVMP doporučuje, aby se dávka rozdělila mezi dvě místa vpichu (maximální injekční objem na jedno místo 2,5 ml).

Pokud jde o stanovení ochranných lhůt pro mléko ovcí, nebyly předloženy žádné vlastní studie deplece reziduí u bahnic. Výboru CVMP však byly poskytnuty dvě veřejně^{9,10} dostupné studie. Z těchto publikovaných studií jedna neobsahovala údaje, které by bylo možné použít v kontextu tohoto postupu přezkoumání. Druhá z veřejně dostupných studií ukázala, že rezidua v mléce ovcí se nacházela pod stanoveným MRL pro tylosin v mléce skotu (50 $\mu\text{g/kg}$) 36 hodin po posledním podání a nebyla detekována 48 hodin po poslední léčebné dávce.

Mléko ovcí se však považuje za méně významnou potravinovou komoditu a ochranné lhůty pro mléko ovcí lze extrapolovat ze lhůt pro kravské mléko podle pokynů výboru CVMP k požadavkům na údaje o bezpečnosti a reziduích u farmaceutických veterinárních léčivých přípravků určených k minoritnímu použití nebo pro minoritní druhy zvířat (MUMS) / pro omezený trh (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–

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

Rev.1). Referenční léčivý přípravek Tylan 200 má ochrannou lhůtu pro mléko ovcí 108 hodin, což je stejná lhůta, jako je ochranná lhůta pro mléko skotu u stejného přípravku ve většině členských států. Výbor CVMP tedy navrhuje harmonizovat ochrannou lhůtu pro mléko u dotčených přípravků na 108 hodin v souladu s přístupem nastíněným ve výše uvedených pokynech.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

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

Vyhodnocení přínosů

Přestože účinnost dotčených přípravků u ovcí nebyla v rámci tohoto přezkoumání specificky posuzována, jsou hodnocené přípravky považovány za účinné v rámci léčby a prevence infestací, které zahrnují respirační infekce způsobené grampozitivními mikroorganismy a mastitidu způsobenou grampozitivními mikroorganismy.

Vyhodnocení rizik

V rámci tohoto 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 ovce (maso a vnitřnosti a mléko), která v případě některých přípravků nemusí být dostatečně dlouhá, aby umožnila snížení úrovně reziduí tylosinu pod schválené MRL ve všech jedlých tkáních do konce ochranné lhůty, a představuje tudíž riziko pro spotřebitele masa, vnitřností a mléka ovcí, jež byly podrobeny léčbě těmito přípravky.

Na základě vlastní studie deplece reziduí v tkáních ovce bylo možné u 49 dotčených přípravků odvodit ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti ovcí 42 dnů. Extraplace údajů byla provedena na základě složení pomocných látek v dotčených přípravcích.

U ovčího mléka ukázaly údaje z literatury, že deplece reziduí z mléka ovcí je rychlejší než deplece z kravského mléka. V souladu s pokyny výboru CVMP k požadavkům na údaje o bezpečnosti a reziduích u farmaceutických veterinárních léčivých přípravků určených k minoritnímu použití nebo pro minoritní druhy zvířat (MUMS) / pro omezený trh (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) byla ochranná lhůta pro kravské mléko v délce 108 hodin stanovena rovněž jako ochranná lhůta pro mléko ovcí.

Pro přípravek obsahující pomocnou látku polyethylenglykol 400 (Tilocen, držitel rozhodnutí o registraci: A. Nikolakopoulos S.A) nejsou k dispozici žádné vhodné údaje o depleci reziduí ke stanovení ochranné lhůty pro maso, vnitřnosti a mléko ovcí.

Opatření k řízení nebo zmírnění rizik

Evropská komise stanovila MRL pro tylosin v jedlých tkáních ovcí, 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 úroveň MRL, musí být zachován dostatečný odstup mezi léčbou a porážkou.

Výbor usoudil, že u 49 přípravků obsahujících benzylalkohol a propylenglykol nepovedou rozdíly v koncentracích k odlišným rychlostem absorpce z místa vpichu. Nicméně vzhledem k tomu, že místo vpichu je tkání určující ochrannou lhůtu, u přípravku obsahujícího polyethylenglykol 400 (Tilocen, držitel rozhodnutí o registraci: A. Nikolakopoulos S.A) a ve světle účinku této pomocné látky na

viskozitu přípravku nelze vyloučit odlišnou rychlost absorpce reziduí z místa vpichu. Extrapolace tudíž není odůvodněná.

Jeden z držitelů rozhodnutí o registraci dotčený tímto postupem přezkoumání předložil studii deplece reziduí provedenou v souladu se zásadami správné laboratorní praxe, a třebaže v plánu studie bylo zjištěno několik nedostatků, umožnily údaje z ní doporučit 42denní ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti pro 49 z 50 dotčených přípravků, tj. pro přípravky obsahující 50 mg/ml a 200 mg/ml tylosinu ve formě injekčního roztoku pro intramuskulární podání u ovcí obsahující jako pomocné látky benzylalkohol a propylenglykol.

Údaje z literatury ukázaly, že deplece reziduí z mléka ovcí je rychlejší než z mléka krav. Mléko ovcí se považuje za méně významnou potravinovou komoditu a podle pokynů výboru CVMP k požadavkům na údaje o bezpečnosti a reziduích u farmaceutických veterinárních léčivých přípravků určených k minoritnímu použití nebo pro minoritní druhy zvířat (MUMS) / pro omezený trh (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) lze provést extrapolaci z kravského mléka na ovčí mléko. Při dodržení tohoto přístupu lze stanovit ochrannou lhůtu pro mléko ovcí na 108 hodin.

Výbor CVMP zvážil další opatření na zmírnění rizika, a sice omezení maximálního injekčního objemu na 2,5 ml u ovcí o živé hmotnosti 50 kg nebo nižší. U ovcí s živou hmotností větší než 50 kg výbor CVMP doporučuje, aby se dávka rozdělila mezi dvě místa vpichu.

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Po zvážení důvodů pro předložení věci k přezkoumání a dostupných údajů výbor CVMP dospěl k závěru, že u 49 z 50 přípravků, kterými jsou všechny přípravky obsahující jako pomocné látky benzylalkohol a propylenglykol, by měly být ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti pocházející od léčených ovcí upraveny na 42 dnů a ochranné lhůty pro mléko pocházející od léčených ovcí by měly být upraveny na 108 hodin, aby se zajistila bezpečnost spotřebitelů.

U těchto 49 dotčených veterinárních léčivých přípravků zůstává celkový poměr přínosů a rizik příznivý pod podmínkou doporučených změn v informacích o přípravku (viz příloha III).

U přípravku Tilocen (držitel rozhodnutí o registraci: A. Nikolakopoulos S.A) obsahujícího tylosin ve formě injekčního roztoku k použití u cílového druhu ovce a obsahujícího polyethylenglykol 400 nebyly k dispozici žádné údaje, které by bylo možné použít ke stanovení dostatečných ochranných lhůt, jež by zajistily, že se za 42 dnů po léčbě rezidua nacházejí pod stanovenými MRL pro tylosin u ovcí.

Výbor proto usuzuje, že poměr přínosů a rizik pro veterinární léčivý přípravek Tilocen (držitel rozhodnutí o registraci: A. Nikolakopoulos S.A) obsahující tylosin ve formě injekčního roztoku k použití u cílového druhu ovce a obsahující polyethylenglykol 400 není příznivý při absenci náležitých údajů o depleci reziduí u ovcí k odůvodnění ochranné lhůty 42 dnů pro maso a vnitřnosti ovcí a 108 hodin pro mléko ovcí. U tohoto přípravku proto výbor doporučuje změnu stávajících registrací s cílem odstranit jakoukoli zmínku o cílovém druhu ovce.

Zdůvodnění změn v souhrnech údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích

Vzhledem k tomu, že:

- na základě poskytnutých údajů je složení 49 z dotčených přípravků velmi podobné. U těchto 49 přípravků jsou jako pomocné látky uvedeny benzylalkohol a propylenglykol a rovněž malé koncentrace různých látek pro úpravu pH. Rozdíly v koncentracích benzylalkoholu a propylenglykolu a látek pro úpravu pH se rovněž nepovažují za ovlivňující absorpci z místa injekce. Pouze u jednoho dotčeného přípravku (Tilocen, držitel rozhodnutí o registraci: A. Nikolakopoulos

S.A) je namísto rozpouštědla propylenglykol použit polyethylenglykol 400. Vzhledem k tomu, že viskozita propylenglykolu a polyethylenglykolu 400 je odlišná, nelze vyloučit významný vliv této skutečnosti na absorpci a depleci reziduí z míst vpichu a následně na ochranné lhůty,

- byla předložena studie reziduí provedená v souladu se zásadami správné laboratorní praxe u ovcí s injekčním roztokem tylosinu podávaným intramuskulárně, na jejímž základě bylo možné stanovit ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti léčených ovcí pro 49 dotčených přípravků, tj. těch s pomocnými látkami benzylalkohol a propylenglykol. Tato ochranná lhůta se považovala za dostatečnou a bezpečnou pro spotřebitele, pokud je injekční objem omezen,
- nebyla předložena vhodná studie deplece reziduí, jejíž výsledky by bylo možné extrapolovat na dotčený přípravek Tilocen (držitel rozhodnutí o registraci: A. Nikolakopoulos S.A) obsahující tylosin ve formě injekčního roztoku pro použití u cílového druhu ovce a obsahujícího jako pomocnou látku polyethylenglykol 400,
- mléko ovcí je méně významná potravinová komodita a ochranné lhůty pro ovčí mléko lze extrapolovat ze lhůt pro kravské mléko. Kromě toho, veřejně dostupné údaje ukázaly, že rezidua v ovčím mléce podléhají rychlejší depleci než v mléce kravském a nebylo možné je detekovat 48 hodin po poslední léčebné dávce,
- na základě dostupných údajů výbor CVMP usoudil, že ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti a mléko pocházející z léčených ovcí by měly být pozměněny, aby se zajistila bezpečnost spotřebitelů, u všech dotčených veterinárních léčivých přípravků, jak je uvedeno v příloze I, vyjma přípravku Tilocen (držitel rozhodnutí o registraci: A. Nikolakopoulos S.A),
- na základě dostupných údajů výbor CVMP usoudil, že pro přípravek Tilocen (držitel rozhodnutí o registraci: A. Nikolakopoulos S.A) nelze stanovit ochranné lhůty pro maso a vnitřnosti a mléko pocházející z léčených ovcí, jak je uvedeno v příloze I,

výbor CVMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků obsahujících tylosin ve formě injekčního roztoku pro intramuskulární podání u ovcí, aby bylo možné změnit souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace v souladu s doporučenými změnami v informaci o přípravku uvedenými v příloze III.

Příloha III

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

A. Pro přípravek Tilocen uvedený v příloze I (držitel rozhodnutí o registraci: Nikolakopoulos S.A)

Veškeré zmínky o cílovém druhu ovce by měly být ze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace odstraněny.

B. Pro všechny ostatní přípravky uvedené v příloze I

Souhrn údajů o přípravku

4.9 Podávané množství a způsob podání

U ovcí s živou hmotností nad 50 kg se má injekce rozdělit mezi dvě místa vpichu (maximální injekční objem 2,5 ml na jedno místo vpichu).

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Ovce:

Maso a vnitřnosti: 42 dnů.

Mléko: 108 hodin.

Označení na obalu

8. OCHRANNÁ LHŮTA

Ovce:

Maso a vnitřnosti: 42 dnů.

Mléko: 108 hodin.

Příbalová informace

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA A ZPŮSOB PODÁNÍ

U ovcí s živou hmotností nad 50 kg se má injekce rozdělit mezi dvě místa vpichu (maximální injekční objem 2,5 ml na jedno místo vpichu).

10. OCHRANNÁ LHŮTA

Ovce:

Maso a vnitřnosti: 42 dnů.

Mléko: 108 hodin.