

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääke muodosta, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreitistä, hakijoista ja myyntiluvan hakijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tylosiiniemäs	50 mg/ml	Injektioneste, liuos	Kissa, nauta, koira, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, koira, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tylosiiniemäs	50 mg/ml	Injektioneste, liuos	Kissa, nauta, koira, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Bulgaria	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Espanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Espanja	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Espanja	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615	TILJET 200 mg/ml SOLUCION	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika,	Lammas: Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
	08028 Barcelona Spain	INJECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO				lammas	
Irlanti	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Irlanti	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Irlanti	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Italia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Itävalta	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Itävalta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
		Schweine					
Itävalta	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, koira, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Itävalta	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Kreikka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Kreikka	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosiinitartraatti	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Kreikka	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Kreikka	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tylosiinitartraatti	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lammas: Lihakseen
Kreikka	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tylosiinitartraatti	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lammas: Lihakseen
Latvia	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen.

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Latvia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Liettua	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tylosiiniemäs	50 mg/ml	Injektioneste, liuos	Kissa, nauta, koira, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Liettua	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Portugali	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Portugali	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Puola	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Puola	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Puola	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	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Ranska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Ranska	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Lammas	Lammas: Lihakseen
Ranska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Ranska	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Lammas	Lammas: Lihakseen
Ranska	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Romania	S.C. Pasteur - Filiala Filipesti Str. Principala, nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tylosiinitartraatti	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Lammas	Lammas: Lihakseen
Romania	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tylosiinitartraatti	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Lammas	Lammas: Lihakseen
Romania	Huvepharma NV	Pharmasin 200	Tylosiiniemäs	200	Injektioneste,	Nauta,	Lammas:

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	mg/ml		mg/ml	liuos	vuohi, sika, lammas	Lihakseen
Romania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Saksa	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Saksa	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Saksa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Tanska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Tanska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Tanska	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Unkari	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák,	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
		juhok, kecskék és sertések részére					
Unkari	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Viro	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, sika, lammas	Lammas: Lihakseen
Viro	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosiiniemäs	200 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta, vuohi, sika, lammas	Lammas: Lihakseen

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvetojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteiden muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee injektionesteenä, liuksena, lampaille annettavia tylosiinia sisältäviä eläinlääkevalmisteita (ks. liite I)

1. Johdanto

Tylosiini on makrolidiantibiootti, jota tuottaa *Streptomyces fradiae* -bakteeri. Se vaikuttaa pääasiassa grampositiivisiin bakteereihin ja mykoplasmoihin. Se ei tehoa enterobakteereihin. Tylosiinia sekä sen fosfaatti- ja tartraattisuoloja käytetään eläinlääketieteessä sellaisten sairauksien hoitoon, jotka ovat niille herkkien organismien aiheuttamia. Sitä voidaan antaa suun kautta tai parenteraalisesti. Makrolidit on luokiteltu kriittisen tärkeiksi mikrobilääkkeiksi sekä ihmis- että eläinlääketieteessä, mutta tylosiinia ei kuitenkaan käytetä ihmislääketieteessä.

Hakemus toimitettiin direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti eli se oli hajautetun menettelyn alainen geneerinen myyntilupahakemus 200 mg tylosiinia millilitrassa sisältävälle Tylovectin-eläinlääkevalmisteelle. Viitejäsenvaltiona toimi Ranska (FR/V/0323/001/DC).

Vertailuvalmiste on Tylan 200 injektioneste, liuos, jolla on myyntilupa useissa jäsenvaltioissa.

Geneerisen valmisteen (Tylovectin) hakemus koski kohde-eläinlajeina nautaa, sikaa, lammasta ja vuohia, mikä on yhdenmukainen Ranskassa hyväksytyn vertailuvalmisteen (Tylan 200) kanssa. Joissakin jäsenvaltioissa, kuten Alankomaissa, vertailuvalmistetta ei ole hyväksytty käytettäväksi lampaalla.

Geneerisen valmisteen Tylovectinin ehdotettu lampaan teurastuksen varoaika oli 42 vuorokautta, joka on yhdenmukainen Ranskassa hyväksytyn vertailuvalmisteen (Tylan 200) kanssa.

Viitejäsenvaltio Ranskan toimittamista vertailuvalmisteen (Tylan 200) tiedoista käy ilmi, että lampaan varoaika perustui ekstrapolaatioon nautaan 28 vuorokauden varoajasta. Kohde-eläinlajista lampaasta ei ollut käytettävissä erityisiä jäämiä koskevia tietoja.

Nykyisen lainsäädännön ja asiaankuuluvien ohjeiden mukaisesti enimmäisjäämäpitoisuudet ja varoajat on määritettävä lajikohtaisten jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella kaikille tärkeimmille elintarviketuotantoa varten pidettäville lajeille. Lammasta (liha) pidetään tärkeänä elintarviketuotannon lajina. Eläinlääkekomitean ohjeissa toissijaisiin käyttötarkoituksiin tai toissijaisille eläinlajeille (MUMS) / vähäisille markkinoille tarkoitettujen eläinlääkevalmisteiden turvallisuutta ja jäämätietoja koskevissa vaatimuksissa (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 – versio 1)¹ sallitaan varoaikojen ekstrapolaatio eläinlajien välillä, mutta vain tärkeistä eläinlajeista toissijaisiin eläinlajeihin.

Koska jäämien poistumista koskevat tiedot puuttuvat lampaalta, tärkeältä eläinlajilta, Alankomaat katsoi, ettei vertailuvalmisteen (Tylan 200) varoaikaa lampaalle ole perusteltu riittävästi. Siksi vertailuvalmisteen lampaan varoajan asianmukaisuus on epävarma.

On havaittu, että injektionesteenä, liuksena, lampaalle annettavien tylosiinia sisältävien eläinlääkevalmisteiden hyväksytyissä varajoissa lampaille (maito, teurastus) on eroja EU:ssa, esimerkiksi lampaan teurastus 8 vuorokaudesta 42 vuorokauteen ja lampaanmaito 4 vuorokaudesta 7 vuorokauteen. Siksi Alankomaat katsoi, että tämä asia on siirrettävä eläinlääkekomitean (CVMP) käsittelyyn kuluttajaturvallisuuden turvaamiseksi unionissa, ja pyysi komiteaa tarkistamaan kaikki saatavilla olevat jäämien poistumista koskevat tiedot ja suosittelemaan varoikoja lampaille (teurastus ja maito).

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

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Kohteena olevista valmisteista ($n = 50$) saatiin koostumustiedot. Kolmessa valmisteessa tylosiinipitoisuus on 50 mg/ml, kun taas muissa 47 valmisteessa se on 200 mg/ml.

Tylosiinin vahvuudesta huolimatta 49 valmisteen formulaatio on hyvin samanlainen. Näiden 49 valmisteen luetellut apuaineet ovat bentsyylialkoholi ja propyleeniglykoli (pitoisuuksina, jotka vaihtelevat hieman eri valmisteiden välillä) sekä pieniä määriä erilaisia pH:n säätöön tarkoitettuja aineita. Tässä 49 valmisteen ryhmässä useimmat valmisteet sisälsivät vaikuttavana aineena tylosiiniemästä ja vain viisi valmistetta sisälsi tylosiinitartraattia. Vaikuttavan aineen, joko tylosiiniemäksen tai -tartraatin, kemiallisten muotojen katsotaan käyttäytyvän samalla tavalla (FAO, 2006²), ja koska tylosiini on heikko emäs, jonka pK_a -arvo on 7,73, sen voidaan odottaa ionisoituvan ja muodostavan suoloja fysiologisissa olosuhteissa (pH:n ollessa 7,4). Täten kemiallisen muodon ei katsota vaikuttavan jäämien imeytymiseen kudoksista (injektiokohta mukaan lukien). Myöskään bentsyylialkoholin ja propyleeniglykolin sekä pH:n säätöön tarkoitettuja aineiden pitoisuuksien eroilla ei katsota olevan vaikutusta jäämien imeytymiseen kudoksista ja injektiokohdasta.

Yhdessä valmisteessa (Tilocen) liuottimena käytettiin polyeteeniglykoli 400:aa propyleeniglykolin sijaan. Vaikka samojen apuaineiden pienillä pitoisuuksilla ei katsota olevan vaikutusta jäämien poistumiseen, eri liuottimilla voi olla vaikutus formulaatioiden viskositeettiin, mikä voi vaikuttaa imeytymiseen. Itse asiassa julkaistuissa tiedoissa on osoitettu, että imeytymisnopeus injektiokohdasta on käänteisesti verrannollinen valmisteen viskositeettiin, ts. mitä suurempi viskositeetti, sitä hitaampi imeytymisnopeus (Kakemi *et al.*, 1972³). Kun huomioidaan propyleeniglykolin ja polyeteeniglykoli 400:n erilaiset viskositeetit, merkittävää vaikutusta imeytymiseen ja jäämien poistumiseen ja sen seurauksena näitä eri apuaineita sisältävien tylosiiniliuosten varoaikoihin ei voida poissulkea.

Jäämien poistuminen lampaasta saadusta lihasta ja sisäelimistä

Kaksi asianomaista myyntiluvan haltijaa toimitti kaksi jäämien poistumista koskevaa tutkimusta. Toisen tutkimuksen tietoja ei voitu käyttää, koska tiedot jäämäpitoisuuksista injektiokohdassa puuttuivat. Toinen toimitettu tutkimus oli hyvän laboratoriokäytännön mukainen jäämätutkimus, jossa tylosiiniliuosta annettiin lampaille injektiona lihakseen. Tutkimus tehtiin Tylosin/Anafasis-valmisteella, joka sisältää apuaineina bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia. Tässä tutkimuksessa vahvistettiin, että injektiokohta on varoajan määrittävä kudoks. Tutkimuksesta saatuja tietoja ei voitu käyttää varoajan ekstrapolointiin ainoalle valmisteelle, joka sisälsi apuaineena polyeteeniglykoli 400:aa (Tilocen, myyntiluvan haltija: A. Nikolakopoulos S.A), koska eroja näiden valmisteiden jäämien imeytymisessä injektiokohdasta (kun otetaan huomioon viskositeettierot valmisteissa, jotka sisältävät eri apuaineita) ei voida poissulkea, kuten edellä olevassa kohdassa mainittiin.

Tämän jäämätutkimuksen tuloksia on käytetty kyseisistä 50 valmisteesta jäljellä olevien 49 valmisteen varoajojen määrittämiseen eli kaikille niille valmisteille, joiden katsottiin olevan laadullisesti verrannollisia apuaineiden suhteen.

Jäämätutkimus tehtiin lampaille annoksella 10 mg/painokilo 12 tunnin välein annettuna 3 peräkkäisen vuorokauden ajan. Tylosiinipitoisuudet kudoksissa (lihas, rasva, maksa, munuaiset ja injektiokohta) mitattiin 3, 7, 10 ja 21 vuorokauden kuluttua hoidosta validoidulla korkean suorituskyvyn

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.

nestekromatografiamenetelmällä. Suositeltu Tylosin/Anafasis-hoito ja -annos on 10 mg/painokilo 3–5 vuorokauden ajan, vaikka useimmissa valmisteissa suositellaan vain 3 vuorokauden hoitoa. Koska eläimiä hoidettiin tutkimuksessa kahdesti vuorokaudessa eikä kerran vuorokaudessa, kuten yleensä suositellaan, tutkimusasetelman voidaan katsoa edustavan pahinta mahdollista skenaariota. Tässä tutkimuksessa havaittiin kuitenkin muita puutteita, joita olivat seuraavat: hoidettujen eläinten lukumäärä ($n = 3$) oli pienempi kuin mitä ohjeessa VICH GL 48⁴ edellytetään, eläimet olivat hyvin nuoria (keskimääräinen paino 12 kg) eikä injektiokohdan näytteenotto sisältänyt myöskään ulomman renkaan näytettä.

Suosittelulla EMAn tilasto-ohjelmistolla (WT 1.4) tehdyn injektiokohdan jäämätietojen analyysin jälkeen katsottiin, etteivät kaikki tilastolliset vaatimukset (F-testi) täyttyneet. Näin ollen komitea käytti vaihtoehtoista menetelmää varoajan määrittämiseen eläinlääkekomitean varoaikojen harmonisointia koskevan ohjeen (EMA/CVMP/036/95)⁵ mukaisesti. 21 vuorokauden kuluttua viimeisen annoksen annosta kaikkien injektiokohdan näytteiden jäämätasot olivat alle tylosiinille lampaan lihassa määritetyn enimmäisjäämätasot 100 µg/kg. Ylimääräisen 30 %:n turvamarginaalin katsottiin olevan tarpeen, kun otetaan huomioon hoidettujen eläinten vähäinen määrä ($n = 3$), niiden paino (keskimääräinen paino 12 kg) ja siten näiden karitsojen hoitoon tarvittava pieni injektio-tilavuus (0,6 ml) yhdessä injektiokohdan ulomman renkaan näytteiden puuttumisen kanssa, jolloin varoajaksi saatiin 28 vuorokautta.

On todettava, että tätä valmistetta voidaan käyttää aikuisille lampaille ja että aikuisten lampaiden hoito edellyttää suurempien injektio-tilavuuksien käyttöä. Koska varoaika on määritetty ottamalla huomioon injektiokohdan jäämien pysyvyys ja koska suurempi injektio-tilavuus voi aiheuttaa suurempia paikallisia jäämiä injektiokohdissa, varoajan on oltava pidempi aikuisille lampaille, joille annetaan tylosiinia lihakseen. Vaikka nykyisten standardien mukaan jäämien poistumista koskevat tutkimukset on tehtävä kohdepopulaatiota edustavilla eläimillä, tämän lausuntopyyntömenettelyn yhteydessä ei ole ollut mahdollista saada tällaisia tietoja. Näin ollen tietojen puuttuminen aikuisilta lampailta voitaisiin jättää huomioimatta rajoittamalla injektio-tilavuus Tylosin/Anafasis-valmisteella tehdyn jäämätutkimuksen tilavuuteen (0,6 ml). Injektio-tilavuuden rajoittaminen edellyttäisi kuitenkin aikuisten eläinten injisoimista 8–10 kertaa hoitoannosta kohti, minkä ei katsota olevan asianmukaista käytännön eikä eläinten hyvinvoinnin kannalta.

Saatavilla olevien jäämätietojen perusteella 50 kg:n lampaan hoito edellyttää 2,5 ml:n injektio-tilavuutta. Tämä merkitsee injektiokohdan lääkekertymää, joka on noin neljä kertaa saatavilla olevassa jäämätutkimuksessa käytettyä tylosiinimäärää 0,6 ml suurempi. Saatavilla olevasta jäämätutkimuksesta määritettiin imeytymiselle injektiokohdasta puoliintumisaika ($T_{1/2}$), joka on noin kaksi vuorokautta. Jos teoriassa suurella injektio-tilavuudella olisi sama imeytymisnopeus kuin mitä 0,6 ml:n tilavuudelle on määritetty, varoaikaa tulisi pidentää noin 5 vuorokautta eli se olisi kaikkiaan 33 vuorokautta (joka muodostuu 21 vuorokaudesta, ynnä 30 %:n turvallisuusmarginaalista ja ylimääräisestä 5 vuorokaudesta). On kuitenkin raportoitu, että imeytymisnopeus injektiokohdasta riippuu useista tekijöistä (esim. injektio-tilavuudesta, apuaineista, vaikuttavan aineen lipofiilisyydestä), ja ilman spesifisiä jäämätietoja on vaikeaa ilmaista määrällisesti suuremman injektio-tilavuuden/injektiokohdan vaikutusta imeytymisnopeuteen.

On hyvä huomata, että lampaan lihan varoaika monille valmisteille, jotka kuuluvat tämän menettelyn piiriin, kuten geneerinen valmiste Tylovecin ja vertailuvalmiste Tylan 200, jolla on myyntilupa Ranskassa, on 42 vuorokautta. Teoriassa 42 vuorokauden varoaika kattaisi vapautumisnopeuden

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](#)

vähenevän yli 250 %:lla. Vaikkei näitä teoreettisia laskelmia ole tieteellisesti vahvistettu tutkimustuloksilla, on kohtuullista olettaa, että 42 vuorokauden varoaika varmistaisi sen, etteivät kuluttajat altistuisi kyseisille jäämille, jos injektioilavuudeksi rajoitettaisiin 2,5 ml injektiokohtaa kohden.

Näin ollen huomioiden vähäiset tiedot ja edellä mainitut pohdinnat komitea katsoi, että tämän menettelyn piiriin kuuluvista 50 valmisteesta 49 valmisteen varoaikojen yhtenäistäminen 42 vuorokauden varoajaksi lampaan teurastukselle olisi konservatiivinen lähestymistapa kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi (sillä varmistettaisiin, että injektiokohdan jäämät olisivat lihassa tylosiinille määritettyä MRL-arvoa (100 µg/kg) pienempiä).

Yli 50 kg painaville lampaille eläinlääkekomitea suosittelee annoksen jakamista kahteen injektiokohtaan.

Jäämien poistuminen lampaanmaidosta

Uuhista ei toimitettu jäämien poistumista koskevia yksinoikeudellisia tutkimuksia. Eläinlääkekomitealle annettiin kuitenkin käytettäväksi kaksi julkisesti saatavilla olevaa tutkimusta. Ensimmäisessä tutkimuksessa käytettiin 50 mg/ml tylosiinia (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Tšekki)⁶. Tässä tutkimuksessa seitsemälle uuhelle (Slovakian merinolampaalle) annettiin tylosiiniemästä 50 mg/ml lihakseen annoksella 100 mg 10 painokiloa kohti viiden peräkkäisen vuorokauden ajan. Maitonäytteet analysoitiin käyttämällä korkean suorituskyvyn nestekromatografiamenetelmää ja kiinteäfaasiuuttoa. Tylosiinijäämiä havaittiin maidossa hoidon aikana, ja ne olivat alle tylosiinille naudasta saadussa maidossa määritetyn MRL-arvon (50 µg/kg) 36 tunnin kuluttua viimeisestä annosta eikä jäämiä havaittu 48 tunnin kuluttua viimeisestä annosta.

Toisessa tutkimuksessa Najdi-uuhille annettiin tylosiinia 200 mg/ml (Tylan 200)⁷. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida tylosiinin kinetiikkaa ja jäämien pienenemistä imettävien uuhien maidossa ja plasmassa annoksella 10 mg/painokilo lihakseen annetun tylosiinin kertainjektion jälkeen. Todellisia jäämäpitoisuuksia ei kuitenkaan annettu, ja tutkimuksessa käytettiin ennemmin kerta-injektiota kuin toistuvia injektioita. Näin ollen komitea katsoi, että näillä tiedoilla katsottiin olevan vain vähän arvoa tämän lausuntopyyntömenettelyn suhteen.

Vaikka edellä mainitut jäämätutkimukset olivat käytössä, lampaanmaidon katsotaan olevan toissijainen elintarvike ja lampaanmaidon varoajat voidaan ekstrapoloida lehmänmaidon varajoista eläinlääkekomitean ohjeiden mukaisesti, jotka koskevat toissijaisiin käyttötarkoituksiin tai toissijaisille eläinlajeille (MUMS) / vähäisille markkinoille tarkoitettujen eläinlääkevalmisteiden turvallisuutta ja jäämätietoja koskevia vaatimuksia (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 – versio 1). Jotkut asianosaiset myyntiluvan haltijat ehdottivat tätä lähestymistapaa, ja eläinlääkekomitea tuki sitä.

Lisäksi FAO:n ja WHO:n yhteisen asiantuntijakomitean (JECFA) 66. kokouksessa arvioitiin tylosiinia ja verrattiin tylosiinijäämien poistumista lehmän- ja lampaanmaidosta (JECFA, 2006⁸). Tulokset osoittavat, että tylosiinijäämät poistuvat nopeammin lampaanmaidosta kuin lehmänmaidosta. Tylosiinia ei ollut enää havaittavissa lampaanmaidossa kaksi vuorokautta viimeisen annoksen jälkeen. Näin ollen nämä tiedot osoittavat, että maidon varoajan ekstrapolaatio 1:1 lehmänmaidosta lampaanmaitoon on perusteltua.

Asian käsittely

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

Tämän lausuntopyyntömenettelyn piiriin kuuluu 50 valmistetta. Niistä 49 valmistessa formulaatio on hyvin samanlainen. Näiden 49 valmisteiden luetellut apuaineet ovat bentsyylialkoholi ja propyleeniglykoli (pitoisuuksina, jotka vaihtelevat hieman eri valmisteiden välillä) sekä pieniä määriä erilaisia pH:n säätöön tarkoitettuja aineita. Jäljelle jäänyt valmiste sisältää polyeteeniglykoli 400:aa propyleeniglykolin sijaan. Vaikka samojen apuaineiden pienillä pitoisuuksilla ei katsota olevan vaikutusta jäämien poistumiseen injektio kohdasta, eri liuottimilla voi olla vaikutus formulaatioiden viskositeettiin, mikä voi siten vaikuttaa jäämien imeytymiseen injektio kohdasta. Kun otetaan huomioon se, että injektio kohta on varoajan määrittävä kudosis, jäämätietojen ekstrapolaatio propyleeniglykolia sisältävistä valmisteista polyeteeniglykoli 400:aa sisältäviin valmisteisiin ei ole perusteltua.

Eläinlääkekomitealle annettiin käytettäväksi hyvän laboratoriokäytännön mukainen jäämätutkimus, jossa tylosiiniliuosta annettiin lampailla injektiona lihakseen. Tutkimus tehtiin Tylosin/Anafasis-valmisteella, joka sisältää apuaineina bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia. Näin ollen tämän tutkimuksen tietoja ei voitu edellä mainitusta syystä ekstrapoloida ainoaan valmisteeseen (Tilocen, myyntiluvan haltija: A. Nikolakopoulos S.A), joka sisältää apuaineena polyeteeniglykoli 400:aa. Vaikka tässä tutkimuksessa havaittiin useita puutteita (tarkemmin sanottuna se, että hoidettujen eläinten lukumäärä ($n = 3$) oli pienempi kuin mitä ohjeessa VICH GL 48 edellytetään, eläimet olivat hyvin nuoria (keskimääräinen paino 12 kg) eikä injektio kohdan näytteenotto sisältänyt myöskään ulomman renkaan näytettä), tulokset osoittivat, että injektio kohta on varoajan määrittävä kudosis, ja tämän jäämätutkimuksen tuloksia on käytetty kyseisistä 50 valmisteesta jäljellä olevien 49 valmisteiden varoajien määrittämiseen.

21 vuorokauden kuluttua viimeisen annoksen annosta injektio kohdan jäämäpitoisuudet olivat alle tylosiinille lampaan lihassa määritetyn enimmäisjäämäpitoisuuden 100 µg/kg. Tiedoissa olevien tiettyjen puutteiden huomioimiseksi ylimääräisen 30 %:n turvamarginaalin katsottiin olevan tarpeen, jolloin varoajaksi saatiin 28 vuorokautta. Koska tätä valmistetta voidaan lisäksi käyttää täysikasvuisilla lampailla, jolloin tarvittaisiin suurempia injektio tilavuuksia, on teoreettisesti laskettu, että viisi päivää pidempi varoaika (eli yhteensä 33 vuorokautta) kattaisi suuremman tilavuuden, joka tarvitaan enintään 50 kg:n painoisten lampaiden hoitoon enimmäis tilavuuden ollessa 2,5 ml. Imeytymisnopeus injektio kohdasta riippuu useista tekijöistä (esim. injektio tilavuus, apuaineet, vaikuttavan aineen lipofiilisyytys), ja ilman spesifisiä jäämätietoja on vaikeaa ilmaista määrällisesti suuremman injektio tilavuuden/injektio kohdan vaikutusta imeytymisnopeuteen.

Useille tämän lausuntopyyntömenettelyn piiriin kuuluville valmisteille on tällä hetkellä määritetty teurastukselle 42 vuorokauden varoaika. Komitea katsoi, että tämän menettelyn piiriin kuuluvan 49 valmisteiden varoajien yhtenäistäminen lampaan teurastukselle 42 vuorokauden varoajaksi olisi konservatiivinen lähestymistapa kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi (sillä varmistettaisiin, että injektio kohdan jäämät olisivat lihassa tylosiinille määritettyä MRL-arvoa (100 µg/kg) pienempiä), koska 42 vuorokauden varoaika kattaisi vapautumisnopeuden vähenemisen yli 250 %, ja kuluttajaturvallisuus varmistettaisiin, jos injektio tilavuudeksi rajoitettaisiin 2,5 ml injektio kohtaa kohden. Yli 50 kg painaville lampailla eläinlääkekomitea kuitenkin suosittelee annoksen jakamista kahteen injektio kohtaan (injektio enimmäis tilavuus 2,5 ml injektio kohtaa kohden).

Lampaan maidon varoajien määrittämisen suhteen uuhista ei toimitettu jäämien poistumista koskevia yksinoikeudellisia tutkimuksia. Eläinlääkekomitealle annettiin kuitenkin käytettäväksi kaksi julkisesti^{9,10} saatavilla olevaa tutkimusta. Näistä kahdesta julkaistusta tutkimuksesta toisessa tutkimuksessa ei ollut tietoja, joita olisi voitu käyttää tässä lausuntopyyntömenettelyssä. Toinen julkisesti käytössä oleva tutkimus osoitti, että lampaan maidossa olleet jäämät olivat alle tylosiinille

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

naudasta saadussa maidossa määritetyn MRL-arvon (50 µg/kg) 36 tunnin kuluttua viimeisestä annosta eikä jäämiä havaittu 48 tunnin kuluttua viimeisestä annosta.

Lampaanmaidon katsotaan kuitenkin olevan toissijainen elintarvike ja lampaanmaidon varoajat voidaan ekstrapoloida lehmänmaidon varajoista eläinlääkekomitean ohjeiden mukaisesti, jotka koskevat toissijaisiin käyttötarkoituksiin tai toissijaisille eläinlajeille (MUMS) / vähäisille markkinoille tarkoitettujen eläinlääkevalmisteiden turvallisuutta ja jäämätietoja koskevia vaatimuksia (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 – versio 1). Vertailuvalmiste Tylan 200:n varoaika lampaanmaidolle on 108 tuntia; tämä on sama varoaika naudasta saadulle maidolle useimmissa jäsenvaltioissa samalla valmisteella. Näin ollen eläinlääkekomitea ehdottaa kyseisille valmisteille maidon varoajan yhtenäistämistä 108 tuntiin edellä mainittujen ohjeiden ja lähestymistavan mukaisesti.

3. Hyödyn ja riskin arviointi

Johdanto

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin tarkastelemaan kaikkia saatavilla olevia jäämien poistumista koskevia tietoja eläinlääkkeistä, jotka sisältävät tylosiinia ja jotka annetaan injektionesteenä, liuoksena, lihakseen lampaille, sekä suosittelemaan varoajat hoitoa saaneiden lampaiden teurastukselle ja maidolle.

Hyödyn arviointi

Vaikka kyseisten valmisteiden tehoa lampaille ei erityisesti arvioitu osana tätä menettelyä, tarkasteltavina olevien valmisteiden katsotaan olevan tehokkaita nimettyjen loistartuntojen hoidossa ja ehkäisyssä; näitä ovat mm. grampositiivisten mikro-organismien aiheuttamat hengitystieinfektiot ja grampositiivisten mikro-organismien aiheuttama utaretulehdus.

Riskinarviointi

Tässä lausuntopyyntömenettelyssä ei arvioitu kyseisten eläinlääkevalmisteiden laatua, kohde-eläinten turvallisuutta, käyttöturvallisuutta eikä ympäristöriskiä.

Havaittu riski koskee hyväksyttyjen varoaikojen pituutta lampaille (teurastus ja maito). Varoaika saattaa joidenkin valmisteiden osalta olla riittämätön, jotta tylosiinijäämät varoajan loppuun mennessä olisivat vähentyneet alle hyväksyttyjen MRL-arvojen kaikissa syötävissä kudoksissa, ja näin ollen näillä valmisteilla hoidettujen lampaiden teurastus ja maito aiheuttavat riskin kuluttajille.

Jäämien poistumista lampaan kudoksista koskevan yksinoikeudellisen tutkimuksen perusteella lampaan teurastuksen varoaika 42 vuorokautta voidaan johtaa 49 menettelyssä mukana olleelle valmisteelle. Tietojen ekstrapolaatio tehtiin kyseisten valmisteiden apuaineiden koostumuksen perusteella.

Tiedot kirjallisuudesta osoittivat lampaanmaidosta, että tylosiinijäämien poistuminen siitä on nopeampaa kuin poistuminen lehmänmaidosta. Eläinlääkekomitean ohjeiden mukaisesti, jotka koskevat toissijaisiin käyttötarkoituksiin tai toissijaisille eläinlajeille (MUMS) / vähäisille markkinoille tarkoitettujen eläinlääkevalmisteiden turvallisuutta ja jäämätietoja koskevia vaatimuksia (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 – versio 1), naudasta saadun maidon varoaika 108 tuntia on myös määritetty lampaanmaidon varoajaksi.

Apuaineena polyeteeniglykoli 400:aa sisältävälle valmisteelle (Tilocen, myyntiluvan haltija: A. Nikolakopoulos S.A) ei ollut saatavilla sopivia jäämien poistumista koskevia tietoja varoajan määrittämiseksi lampaan teurastukselle ja maidolle.

Riskinhallinta- tai riskinpientämistoimet

Varmistaakseen tylosiinia sisältävillä valmisteilla hoidetuista eläimistä peräisin olevien elintarvikkeiden kuluttajaturvallisuuden Euroopan komissio on vahvistanut tylosiinin MRL-arvot lampaiden syötävälle kudoksille. Jotta tylosiinista peräisin olevat jäämät laskisivat alle MRL-arvojen, hoidon ja teurastuksen välillä on oltava riittävästi aikaa.

Komitea katsoi, että 49:n bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia sisältävän valmisteen osalta pitoisuuserot eivät johda injektio kohdan imeytysnopeuksien eroihin. Koska injektio kohta on kuitenkin varoajan määrittävä kudos, polyeteeniglykoli 400:aa sisältävän valmisteen (Tilocen, myyntiluvan haltija: A. Nikolakopoulos S.A) osalta jäämien imeytymisnopeuden eroa injektio kohdassa ei voida poissulkea, kun otetaan huomioon kyseisen apuaineen vaikutus valmisteen viskositeettiin. Täten ekstrapolaatio ei ole perusteltua.

Yksi menettelyssä mukana ollut myyntiluvan haltija toimitti hyvän laboratoriokäytännön mukaisen jäämien poistumista koskevan tutkimuksen, ja vaikka tutkimusasetelmassa havaittiin useita puutteita, tietojen perusteella oli mahdollista suositella lihaa ja sisäelimiä varten 42 vuorokauden varoaikaa 49 valmisteelle 50:stä menettelyssä mukana olleesta valmisteesta eli valmisteille, jotka sisälsivät 50 mg/ml ja 200 mg/ml tylosiinia lampaille lihakseen annettavana injektionesteenä, liuoksena, ja joiden apuaineina oli bentsyylialkoholi ja propyleeniglykoli.

Kirjallisuudesta saadut tiedot osoittivat, että jäämien poistuminen on nopeampaa lampaanmaidosta kuin lehmänmaidosta. Lampaanmaidon katsotaan olevan toissijainen elintarvike ja eläinlääkekomitean ohjeiden mukaisesti, jotka koskevat toissijaisiin käyttötarkoituksiin tai toissijaisille eläinlajeille (MUMS) / vähäisille markkinoille tarkoitettujen eläinlääkevalmisteiden turvallisuutta ja jäämätietoja koskevia vaatimuksia (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 – versio 1), lampaanmaidon varoajat voidaan ekstrapoloida lehmänmaidon varajoista. Tämän lähestymistavan mukaisesti lampaanmaidon varoajaksi voidaan määrittää 108 tuntia.

Eläinlääkekomitea katsoi ylimääräisenä riskinpientämistoimena injektion enimmäistilavuuden rajoittamista 2,5 ml:aan enintään 50 kg painaville lampaille. Yli 50 kg painaville lampaille eläinlääkekomitea suosittelee annoksen jakamista kahteen injektio kohtaan.

Riski-hyötysuhteen arviointi ja johtopäätökset

Arvioituaan lausuntopyyntömenettelyn perusteet ja saatavilla olevat tiedot eläinlääkekomitea katsoi, että 50 valmisteesta 49 valmisteen osalta (nämä olivat kaikki bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia apuaineina sisältävät valmisteet) hoidettujen lampaiden teurastuksen varoajaksi tulisi muuttaa 42 vuorokautta ja hoidetuista lampaista saadun maidon varoajaksi tulisi muuttaa 108 tuntia kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi.

Näiden 49 kyseisen eläinlääkkeen yleistä riski-hyötysuhdetta pidetään suotuisana, mikäli valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset (ks. liite III).

Tilocen-valmisteesta (myyntiluvan haltija: A. Nikolakopoulos S.A), joka sisältää kohde-eläinlajille lampaalle injektionesteenä, liuoksena, annettavaa tylosiinia ja polyeteeniglykoli 400:aa, saatavilla ei ollut tietoja, joita olisi voitu käyttää sellaisten riittävien varoaikojen määrittämiseen, joilla varmistettaisiin, että 42 vuorokauden kuluttua hoidosta jäämät ovat alle tylosiinille määritetyn enimmäisjäämäpitoisuuden lampaille.

Siksi komitea katsoi, että Tilocen-eläinlääkkeen (myyntiluvan haltija: A. Nikolakopoulos S.A), joka sisältää kohde-eläinlajille lampaalle injektionesteenä, liuoksena, annettavaa tylosiinia ja polyeteeniglykoli 400:aa, riski-hyötysuhde ei ole suotuisa, koska riittävät jäämien poistumista koskevat tiedot lampailta puuttuvat, jotta 42 vuorokauden varoaika lampaan teurastukselle ja 108 tunnin varoaika lampaanmaidolle olisi perusteltua. Näin ollen komitea suosittelee tämän valmisteen

olemassa olevien myyntilupien muuttamista siten, että viittaukset kohde-eläinlajiin lampaaseen poistetaan.

Perusteet valmisteyhteenvetojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Toimitettujen tietojen perusteella 49 valmisteen formulaatio on hyvin samanlainen. Näiden 49 valmisteen luetellut apuaineet ovat bentsyylialkoholi ja propyleeniglykoli sekä pieniä määriä erilaisia pH:n säätöön tarkoitettuja aineita. Bentsyylialkoholin ja propyleeniglykolin sekä pH:n säätöön tarkoitettuja aineiden pitoisuuksien eroilla ei katsota olevan vaikutusta jäämien imeytymiseen injektio kohdasta. Yhdessä valmisteessa (Tilocen, myyntiluvan haltija: A. Nikolakopoulos S.A) liuottimena käytettiin polyeteeniglykoli 400:aa propyleeniglykolin sijaan. Kun huomioidaan propyleeniglykolin ja polyeteeniglykoli 400:n erilaiset viskositeetit, merkittävää vaikutusta imeytymiseen ja jäämien poistumiseen injektio kohdasta ja sen seurauksena varoaikoihin ei voida poissulkea.
- Lihakseen lampaille annettavasta tylosiini-injektionesteestä, liuoksesta, toimitettiin hyvän laboratoriokäytännön mukainen jäämätutkimus, josta voitiin määrittää varoajat hoidettujen lampaiden teurastukselle 49:lle menettelyssä mukana olleelle valmisteelle, joiden apuaineina oli bentsyylialkoholi ja propyleeniglykoli. Tämän varoajan katsottiin olevan riittävä ja turvallinen kuluttajille, kun injektio tilavuutta rajoitettiin.
- Käytössä ei ollut sopivia jäämien poistumista koskevia tutkimuksia, joiden tuloksista olisi voitu ekstrapoloida varoajat menettelyssä mukana olleelle valmisteelle Tilocenille (myyntiluvan haltija: A. Nikolakopoulos S.A), joka sisältää kohde-eläinlajille lampaalle injektio nesteenä, liuoksena, annettavaa tylosiinia ja polyeteeniglykoli 400:aa.
- Lampaanmaito on toissijainen elintarvike ja lampaanmaidon varoajat voidaan ekstrapoloida lehmänmaidon varoajoista. Julkisesti saatavilla olevat tiedot lisäksi osoittivat, että jäämät poistuvat nopeammin lampaanmaidosta kuin lehmänmaidosta ja että jäämiä ei ole havaittavissa 48 tunnin kuluttua viimeisestä hoitoannoksesta.
- Saatavilla olevien tietojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi varoajia hoidettujen lampaiden teurastukselle ja maidolle on muutettava kaikkien liitteessä I mainittujen menettelyssä mukana olleiden eläinlääkkeiden osalta, lukuun ottamatta Tilocenia (myyntiluvan haltija: A. Nikolakopoulos S.A).
- Eläinlääkekomitea katsoi saatavilla olevien tietojen perusteella, että hoidettujen lampaiden teurastukselle ja maidolle ei voida määrittää varoajia liitteessä I mainitun Tilocenin (myyntiluvan haltija: A. Nikolakopoulos S.A) osalta.

Eläinlääkekomitea suosittelee injektio nesteenä, liuoksena, lihakseen lampaille annettavien tylosiinia sisältävien valmisteiden myyntilupien muuttamista siten, että valmisteyhteenvetoihin, myyntipäällyksmerkintöihin ja pakkausselosteisiin tehdään suositellut valmistetietojen muutokset, jotka on esitetty liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

A. Liitteessä I lueteltu Tilocen (myyntiluvan haltija: Nikolakopoulos S.A)

Kaikki maininnat kohde-eläinlajista lammas on poistettava valmisteyhteenvedosta, myyntipäällyksmerkinnöistä ja pakkausselosteesta.

B. Kaikki muut liitteessä I luetellut valmisteet

Valmisteyhteenvedo

4.9 Annostus ja antotapa

Yli 50 kg painaville lampaille injektio on jaettava kahteen injektiokohtaan (enintään 2,5 ml:n injektio-tilavuus injektiokohtaa kohden).

4.11 Varo aika

Lammas:

Teurastus: 42 vuorokautta.

Maito: 108 tuntia.

Myyntipäällyksmerkinnät

8. VARO AIKA

Lammas:

Teurastus: 42 vuorokautta.

Maito: 108 tuntia.

Pakkausseloste

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Yli 50 kg painaville lampaille injektio on jaettava kahteen injektiokohtaan (enintään 2,5 ml:n injektio-tilavuus injektiokohtaa kohden).

10. VARO AIKA

Lammas:

Teurastus: 42 vuorokautta.

Maito: 108 tuntia.