

Dodatak I

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, putova primjene, podnositelja zahtjeva / nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u državama članicama

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjske vrste	Put primjene
Austrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Austrija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Stoka, telad, ovce, koze, svinje, psi	i.m.
Belgija	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.
Belgija	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjske vrste	Put primjene
Bugarska	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Hrvatska	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Cipar	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Danska	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Danska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Danska	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjske vrste	Put primjene
Estonija	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Finska	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Francuska	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Francuska	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Francuska	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjske vrste	Put primjene
Francuska	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Francuska	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Njemačka	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Njemačka	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Njemačka	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjske vrste	Put primjene
Njemačka	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.
Grčka	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Mađarska	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Mađarska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Mađarska	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjske vrste	Put primjene
Irska	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.
Irska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Irska	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Irska	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.
Italija	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjske vrste	Put primjene
Italija	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje, psi	i.m.
Italija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Italija	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.
Italija	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Latvija	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjske vrste	Put primjene
Nizozemska	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.
Poljska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Poljska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Poljska	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.
Poljska	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjske vrste	Put primjene
Portugal	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda R. Cesário Verde, 5 - piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 Queijas Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.
Rumunjska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjske vrste	Put primjene
Rumunjska	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.
Slovačka Republika	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Slovačka Republika	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.
Slovenija	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Španjolska	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjske vrste	Put primjene
Španjolska	VETOQUINOL ESPECIALIDADES VETERINARIAS, S.A. A. Fuencarral Alcobendas km 15 700 Edificio Europa I Portal 3 2º5 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	TYLUCIL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Španjolska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Španjolska	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Stoka Ovce Koze Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Švedska	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)
Ujedinjena Kraljevina	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Farmaceutski oblik	Jačina	Životinjske vrste	Put primjene
Ujedinjena Kraljevina	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda, svinje	i.m.
Ujedinjena Kraljevina	Vetoquinol UK Ltd Vetoquinol House Great Slade Buckingham Industrial Park Buckingham MK18 1PA United Kingdom	Tylucyl 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosin	Otopina za injekciju	200,000 IU/ml	Goveda Svinje	i.m. sporo i.v. (goveda)

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava, označavanja i uputa o VMP-u

Cjelokupni sažetak znanstvene procjene veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže tilozin, primjenjuju se parenteralno, a namijenjeni su za liječenje mastitisa goveda prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp. (vidjeti Dodatak I)

1. Uvod

Tilozin je makrolidni antibiotik koji proizvodi bakterija *Streptomyces fradiae*. Djeluje uglavnom protiv gram-pozitivnih bakterija i mikoplazmi. Neučinkovit je protiv *Enterobacteriaceae*. Tilozin i njegovi fosfati te tartaratne soli koriste se u veterinarskim lijekovima za liječenje stanja prouzročenih osjetljivim organizmima. Može se primjenjivati peroralno ili parenteralno. Makrolidi su kategorizirani kao ključno važna antimikrobna sredstva i za lijekove za primjenu u ljudi i za veterinarske lijekove, međutim, tilozin ne služi za primjenu u ljudi.

Finska je uočila da su neki veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadrže tilozin i primjenjuju se parenteralno, a namijenjeni su za liječenje mastitisa goveda prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp. (ili *Mycoplasma bovis*) sada odobreni ili čekaju odobrenje u Europskoj uniji.

Mastitis prouzročen bakterijom *M. bovis* razlikuje se na nekoliko načina od infekcija koje uzrokuje većina češćih patogena mastitisa (npr. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Često je zahvaćeno više od jedne četvrtine vimena, a posljedica je izrazito smanjenje proizvodnje mlijeka. Patogen je izuzetno zarazan i uzrokuje teške gospodarske gubitke.

Finska je uočila da u postojećoj znanstvenoj literaturi nije potkrijepljena indikacija „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma bovis*“, nego se umjesto toga u velikoj mjeri navodi da za mastitis goveda prouzročen mikoplazmama ne postoje opcije antimikrobnog liječenja.

Finska je smatrala da neučinkovito liječenje mikoplazmatskog mastitisa tilozinom predstavlja razlog za ozbiljnu zabrinutost s obzirom na zdravlje životinja i ljudi jer odgađa točnu dijagnozu, omogućava širenje patogena na druge krave, ometa djelotvorne/razborite mjere kontrole i povećava rizik za razvoj antimikrobne rezistencije zbog nepotrebne primjene antimikrobnih lijekova.

Stoga je 22. lipnja 2016. Finska započela arbitražni postupak prema članku 35. Direktive 2001/82/EZ za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže tilozin, primjenjuju se parenteralno, a namijenjeni su za liječenje mastitisa goveda prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp. Od Povjerenstva za lijekove za primjenu u veterinarskoj medicini (CVMP) tražilo se da razmotri dostupne podatke i postojeća znanstvena saznanja te da iznese svoje mišljenje o tome treba li indikaciju „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma* spp.“ odobriti, zadržati, promijeniti ili ukloniti iz informacija o lijeku prethodno spomenutih lijekova.

2. Rasprava o dostupnim podacima

O primjeni tilozina kao veterinarskog lijeka raspravljalo se u pisanom mišljenju CVMP-a o upotrebi makrolida, linkosamida i streptogramina (MLS) u životinja koje proizvode hranu u Europskoj uniji: razvoj rezistencije i utjecaj na zdravlje ljudi i životinja (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹.

Povjerenstvo je zaključilo kako je poželjno da se indikacije za upotrebu ograniče na one za koje je djelotvornost dokazana, a opće indikacije bez čvrste kliničke osnove treba izbjegavati. U slučaju starih proizvoda za koje su podaci malobrojni, indikacije je potrebno analizirati i revidirati na temelju sadašnjih znanstvenih saznanja gdje je odgovarajuće.

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

U ovom postupku nijedan od uključenih podnositelja zahtjeva/nositelja odobrenja nije pružio podatke koji bi poduprli upotrebu parenteralno primjenjivanog tilozina za liječenja mastitisa goveda prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp. Nositelj odobrenja za referentni lijek „Tylan 200 mg/ml”, Elanco Animal Health, složio se s razlozima za zabrinutost i zaključio da za navedenu indikaciju ne postoje pouzdani neklinički i klinički podaci. Stoga je taj nositelj odobrenja predložio da se u Europskoj uniji iz indikacija mastitisa goveda za lijekove s tilozinom koji se primjenjuju injekcijom, izbriše *Mycoplasma* spp.

Mycoplasma spp. uzrokuje raznovrsne infekcije uključujući respiratorne bolesti, otitis media, artritis i mastitis u stoke diljem svijeta. Glavni patogen među rodovima je bakterija *Mycoplasma bovis* koja je prvi put izolirana iz mastitisa goveda u SAD-u tijekom 1960-ih. Otada se proširila među stokom posvuda u svijetu i poznato je da je prouzročila teške gospodarske gubitke u zahvaćenim stadima.

Mastitis prouzročen bakterijom *M. bovis* razlikuje se na nekoliko načina od infekcija koje uzrokuje većina češćih patogena mastitisa (npr. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). *M. bovis* je izuzetno zarazan patogen vimena, a obično uzrokuje mastitis koji zahvaća nekoliko četvrtina vimena jer se može širiti hematološkim putem. Klinički znakovi se razlikuju, ali gubitak mlijeka obično je značajan. Zaražene krave mogu izgledati normalno i pokazivati samo nekoliko kliničkih znakova, čak i u teškim slučajevima. Zaraženo mlijeko može se činiti normalno, ali može biti i purulentno i/ili sadržavati abnormalne izlučevine promijenjene boje. Osim širenja na druge četvrtine vimena, mikoplazma se može širiti hematološkim putem na druge dijelove tijela, npr. zglobove, dišni sustav i uši. Mikoplazma se također lako širi putem zaraženog mlijeka ili pribora za mlijeko, stoga, neotkriven ili neučinkovito liječeni mastitis u krava može naposljetku dovesti do višestrukih infekcija u životinja različite starosti.

Mikoplazme ne rastu u konvencionalnim medijima, a to otežava dijagnozu. Potrebni su posebni mediji i okruženje, a razdoblje inkubacije je dugo (7 - 10 dana). Iz istih razloga teško je i testiranje osjetljivosti na bakteriju *Mycoplasma* spp. U vrijeme kad je tilozin prvi put odobren za veterinarsku upotrebu, nije postojala ni jedna međunarodno prihvaćena metodologija testiranja osjetljivosti, a nema je ni danas.

Sadašnje tehnologije kao što je lančana reakcija polimeraze (PCR) omogućile su značajno bržu identifikaciju bakterije *M. bovis*. Vrijeme testiranja skraćeno je na sate nasuprot vremenu od gotovo dva tjedna potrebna za konvencionalnu kulturu. Testiranje tankova za mlijeko može poslužiti za detekciju infekcije u stadu, a objedinjenim i/ili pojedinačnim uzorkovanjem dalje se ulazi u trag životinjama koje prenose infekciju i novim infekcijama.

Unatoč poboljšanim dijagnostičkim tehnologijama, glavni izazov u postavljanju dijagnoze mikoplazmatskog mastitisa (i u procjeni uspjeha antimikrobnog liječenja) ostaje činjenica da se patogen može širiti na mahove, putem mlijeka zaraženih krava.

Godine 1977. Jasper ² je opisao kako se prirodni nestanak bolesti ne može predvidjeti, i prepoznao opasnost od povremenog širenja bolesti. Ti su nalazi otada potvrđeni. U ispitivanju koje su proveli Biddle *et al.*, 2003.³, uzorci mlijeka skupljani su dnevno tijekom 28 dana od 10 krava mljekara zaraženih bakterijom *Mycoplasma* spp. i izravno stavljeni na ploču s agarom mikoplazme kako bi se procijenili obrasci širenja. Od kompozita uzoraka, 29 % (81/280) i 43 % uzoraka mlijeka iz četvrtine vimena (433/1008) nije pokazalo rast mikoplazme. Autori su zaključili da je rizik od pogrešne dijagnoze veći ako se ne testiraju višestruki uzorci mlijeka. Negativni rezultati kultivacije nakon liječenja mogli su se prije pogrešno protumačiti kao bakteriološko izlječenje, iako se sada zna da je to samo bila karakteristika infekcije.

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

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

Jasper je također bio jedan od prvih koji je doveo u pitanje djelotvornost antimikrobnih lijekova u liječenju mikoplazmatskog mastitisa. Zabilježio je testiranje različitih antimikrobnih lijekova, uključujući tilozin. Pojednostavljenost o liječenju je malo, ali je on sveukupno opisao rezultate kao neprocjenjive. Udio krava za koje se ustanovilo da pozitivne na *M. bovis* nakon 5 dana liječenja tilozinom (3 g/krava na dan i.m.) bio je čak 53 % (8/15) (Jasper (1977)). Doza od 3 g/krava/dan unutar je raspona doza koje su odobrene u velikom dijelu Europe, tj. 4 - 10 mg/kg/dan i.m.

Temeljitim pretraživanjem literature, kako bi se pronašli novi podaci o djelotvornosti tilozina za liječenje mikoplazmatskog mastitisa, nisu nađena izvorna ispitivanja. Umjesto toga, objavljeno je nekoliko opsežnih preglednih članaka koji su se bavili mikoplazmatskim mastitisom (Pfützner and Sachse (1996.)⁴, Nicholas and Ayling (2003.)⁵, Gonzalez and Wilson (2003.)⁶, Maunsell *et al.* (2011.)⁷, Fox (2012.)⁸, Nicholas *et al.* (2016.)⁹). Zajedničko stajalište u tim preglednim člancima jest da se mikoplazmatski mastitis ne može liječiti ili da ne reagira na liječenje antimikrobnim lijekovima te da je za sprječavanje širenja patogena u stadu presudna brza identifikacija zaraženih životinja.

3. Procjena koristi i rizika

Uvod

Cilj je arbitražnog postupka razmotriti dostupne podatke i sadašnja znanstvena saznanja s obzirom na djelotvornost parenteralne primjene pripravaka tilozina odobrenih za liječenje mastitisa goveda prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp.

Procjena koristi

Podnositelji zahtjeva / nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet nisu naveli nikakve nekliničke ili kliničke podatke, i nisu identificirane nikakve koristi od primjene tilozina u liječenju mastitisa prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp. Ti veterinarsko-medicinski proizvodi indicirani su također za liječenje nekoliko drugih bolesti uključujući respiratorne i gastrointestinalne infekcije, ali te su indikacije izvan opsega ovog arbitražnog postupka.

Procjena rizika

Tilozin pripada skupini makrolida koji su i u humanoj i veterinarskoj medicini klasificirani kao kritično važna antimikrobna sredstva. Opće je prihvaćeno da svaka primjena antimikrobnih sredstava povećava rizik od antimikrobne rezistencije te stoga, kako bi se minimizirao rizik od prijenosa te rezistencije na opću populaciju i životinje, svaku upotrebu koja nije nužna treba pažljivo izbjeći.

M. bovis je izuzetno zarazan patogen vimena koji se lako širi. To je glavni problem u proizvodnji mlijeka i utječe na dobrobit životinja u stadu te uzrokuje teške gospodarske gubitke. Osim mastitisa, *Mycoplasma* spp. uzrokuje respiratorne infekcije, artritis i otitis (media) i u mlade i stare stoke. Nedjelotvorno liječenje mastitisa prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp. primjenom tilozina, odgađa točnu dijagnozu, sprječava djelotvorne kontrolne mjere i omogućuje širenje patogena na druge životinje u stadu, što predstavlja rizik za zdravlje i dobrobit životinja te povećava potrebu za antimikrobnim liječenjem i razvojem antimikrobne rezistencije.

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

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

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

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

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

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

Praćenje nedostatka djelotvornosti dio je sustava veterinarske farmakovigilancije. Međutim, teško je, ako ne i nemoguće, procijeniti stvarnu razinu nedostatka djelotvornosti tilozina u liječenju „mastitisa goveda prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp.” na temelju samo farmakovigilancijskih podataka, jer je izrazito vjerojatno da se takvi štetni događaji rijetko prijavljuju za antimikrobna sredstva.

Mjere upravljanja rizikom ili smanjivanje rizika

Povjerenstvo smatra da sva upućivanja na indikacije „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma* spp.” ili „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma bovis*” treba izbrisati iz informacija o veterinarsko-medicinskim proizvodima koji sadrže tilozin za parenteralnu primjenu.

Kako su prethodno navedene indikacije uključene u informacije o tim veterinarsko-medicinskim proizvodima već niz godina, Povjerenstvo je smatralo da je uklanjanje indikacije potrebno obrazložiti, dakle, u informacije o lijeku treba dodati sljedeću rečenicu upozorenja: „Podaci o djelotvornosti ne podupiru primjenu tilozina za liječenje mastitisa goveda prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp.”.

Procjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Na temelju dostupnih informacija, Povjerenstvo smatra da liječenje mastitisa goveda prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp. veterinarsko-medicinskim proizvodima koji sadrže tilozin za parenteralnu primjenu nije učinkovito. Nadalje, Povjerenstvo je zaključilo da nedjelotvorno antimikrobno liječenje tilozinom odgađa točnu dijagnozu, ometa djelotvorne kontrolne mjere i omogućuje širenje patogena čime se stvara rizik za dobrobit životinja, uzrokuju teški gospodarski gubici i rizik od veće upotrebe antimikrobnih sredstava te antimikrobne rezistencije.

*Pod uvjetom da su indikacije „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma* spp.” ili „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma bovis*” izbrisane iz indikacije za parenteralne lijekove s tilozinom, Povjerenstvo smatra da se omjer koristi i rizika tih lijekova i dalje može smatrati pozitivnim.*

Razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava, označavanja i upute o VMP-u

Budući da:

- u nedostatku nekliničkih i kliničkih podataka te u svjetlu postojećih znanstvenih saznanja, CVMP smatra da liječenje mastitisa goveda prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp. veterinarsko-medicinskim proizvodima koji sadrže tilozin koji se primjenjuju parenteralno, nije učinkovito;
- CVMP smatra da nedjelotvorno antimikrobno liječenje mastitisa prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp. tilozinom, odgađa točnu dijagnozu, ometa djelotvorne kontrolne mjere i omogućuje širenje patogena čime se stvara rizik za zdravlje i dobrobit životinja, što uzrokuje teške gospodarske gubitke i povećava rizik od antimikrobne rezistencije zbog veće potrebe za antimikrobnim liječenjem. Posljedično tomu, zaključak je CVMP-a da se indikacija „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma* spp.” ili „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma bovis*” više ne može zadržati;

CVMP preporučuje izmjenu odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže tilozin za parenteralnu primjenu koji je namijenjen za liječenje mastitisa goveda prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp. (vidjeti Dodatak I) kako bi se izmijenio i dopunio sažetak opisa svojstava, označavanje i upute o VMP u skladu s preporučenim promjenama u informacijama o lijeku kako je navedeno u Dodatku III. Nadalje, ta se indikacija ne smije odobriti ni u zahtjevima za odobrenje lijekova koji čekaju odobrenje (vidjeti Dodatak I).

Dodatak III

Promjene relevantnih dijelova sažetka opisa svojstava, označavanja i upute o VMP-u

Sažetak opisa svojstava

4.2 Indikacija(e) za upotrebu

Izbrisati, gdje je primjenjivo, indikaciju „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma* spp.“. U slučajevima u kojima indikacija za određeni lijek navodi bakteriju *Mycoplasma bovis* kao patogen mastitisa, tu indikaciju također treba izbrisati.

[Za sve proizvode potrebno je dodati:](#)

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Podaci o djelotvornosti ne podupiru primjenu tilozina za liječenje mastitisa goveda prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Izbrisati, gdje je primjenjivo, svaku specifičnu preporuku za doziranje koja se odnosi na „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma* spp.“. U slučajevima u kojima indikacija za određeni lijek navodi bakteriju *Mycoplasma bovis* kao patogen mastitisa, upute za doziranje također treba izbrisati.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Izbrisati, gdje je primjenjivo, svaku referenciju na „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma* spp. ili *Mycoplasma bovis*“.

Označavanje:

Izbrisati, gdje je primjenjivo, svaku referenciju na „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma* spp. ili *Mycoplasma bovis*“.

Uputa o VMP-u:

4. INDIKACIJE

Izbrisati, gdje je primjenjivo, indikaciju „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma* spp.“. U slučajevima u kojima indikacija za određeni lijek navodi bakteriju *Mycoplasma bovis* kao patogen mastitisa, tu indikaciju također treba izbrisati.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Izbrisati, gdje je primjenjivo, svaku specifičnu preporuku za doziranje koja se odnosi na „mastitis goveda prouzročen bakterijom *Mycoplasma* spp.“. U slučajevima u kojima indikacija za određeni lijek navodi bakteriju *Mycoplasma bovis* kao patogen mastitisa, upute za doziranje također treba izbrisati.

[Za sve proizvode potrebno je dodati:](#)

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Podaci o djelotvornosti ne podupiru primjenu tilozina za liječenje mastitisa goveda prouzročenog bakterijom *Mycoplasma* spp.