

Prilog I.

Popis naziva, farmaceutskog oblika, jačina veterinarsko-medicinskih proizvoda, vrsta životinja, putova primjene, podnositelja zahtjeva za odobrenje i nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državama članicama

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Austrija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Austrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, psi, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Austrija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Bugarska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Bugarska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	baza tilozina	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Mačke, goveda, psi, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Bugarska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, psi, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Bugarska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	baza tilozina	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Mačke, goveda, psi, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Bugarska	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Danska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Danska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Danska	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Estonija	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Estonija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Francuska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Francuska	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Francuska	Huvepharma NV	PHARMASIN 200	baza tilozina	200	Otopina za	Goveda,	Ovce:

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS		mg/ml	injekciju	koze, svinje, ovce	Intramuskularna primjena
Francuska	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Francuska	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Grčka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Grčka	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	tilozin tartarat	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Grčka	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Grčka	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	tilozin tartarat	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Ovce: Intramuskularna primjena
Grčka	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	tilozin tartarat	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Ovce: Intramuskularna primjena
Irska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze,	Ovce: Intramuskularna

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
	2600 Antwerpen Belgium	cattle, sheep, goats and pigs				svinje, ovce	primjena
Irska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Irska	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Italija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Italija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Latvija	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena.
Latvija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katėms	baza tilozina	50 mg/ml	Otopina za injekciju	Mačke, goveda, psi, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams,	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje,	Ovce: Intramuskularna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
	Belgium	avims ir ožkoms				ovce	
Mađarska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Mađarska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Njemačka	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Njemačka	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Njemačka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Poljska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Poljska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Poljska	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a Warszawa 03-715	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
	Poland						
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Rumunjska	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipeștii de Pădure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	tilozin tartarat	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Rumunjska	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	tilozin tartarat	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Rumunjska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Rumunjska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Španjolska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena
Španjolska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Španjolska	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	baza tilozina	200 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, koze, svinje, ovce	Ovce: Intramuskularna primjena

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetaka opisa svojstava VMP-a, označivanja i uputa o VMP-u

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju tilozin dostupnih kao otopina za injekciju za primjenu u ovaca (vidjeti Prilog 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 tartaratske 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 za lijekove za primjenu u ljudi i za veterinarske lijekove; međutim, tilozin ne služi za primjenu u ljudi.

Zahtjev je podnesen u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ, tj. generički zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet u skladu s decentraliziranim postupkom za veterinarsko-medicinski proizvod Tylojectin koji sadržava 200 mg tilozina po ml, pri čemu je Francuska bila referentna država članica (FR/V/0323/001/DC). Referentni VMP je otopina za injekciju Tylan 200, odobren u raznim državama članicama.

Primjena generičkog VMP-a (Tylojectin) odnosila se na ciljne vrste goveda, svinje, ovce i koze, što je u skladu s referentnim VMP-om koji je odobren u Francuskoj (Tylan 200). Međutim, u nekim državama članicama, uključujući Nizozemsku, referentni VMP nije bio odobren za primjenu u ovaca.

Predloženo razdoblje karencije za meso ovaca za generički VMP Tylojectin iznosilo je 42 dana, u skladu s francuskim referentnim VMP-om Tylan 200.

Iz informacija o referentnom VMP-u (Tylan 200) koje je dostavila referentna država članica Francuska postalo je jasno da se razdoblje karencije za ovce temelji na ekstrapolaciji iz razdoblja karencije za goveda od 28 dana. Za ciljnu vrstu ovce nisu bili dostupni specifični podatci o reziduama.

U skladu s postojećim zakonodavstvom i relevantnim smjernicama, razdoblja karencije za najveće dopuštene količine rezidua moraju se za sve više zastupljene životinjske vrste koje se koriste za proizvodnju hrane utvrditi na temelju podataka o izlučivanju rezidua specifičnih za pojedine vrste. Ovce (meso) smatraju se više zastupljenom životinjskom vrstom koja se koristi za proizvodnju hrane. U Smjernicama CVMP-a o zahtjevima u pogledu podataka o sigurnosti i reziduama za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene manjoj upotrebi ili manje zastupljenim vrstama (MUMS)/ograničenom tržištu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1)¹ omogućuje se ekstrapolacija razdoblja karencije među životinjskim vrstama, ali samo s više zastupljene životinjske vrste na manje zastupljenu vrstu.

U nedostatku podataka o izlučivanju rezidua u ovaca, više zastupljene životinjske vrste, Nizozemska je smatrala da razdoblje karencije za ovce liječene referentnim VMP-om (Tylan 200) nije opravdano na odgovarajući način. Stoga je prikladnost razdoblja karencije za ovce liječene referentnim VMP-om neizvjesna.

Uočeno je da diljem EU-a postoje različita odobrena razdoblja karencije za ovce (mlijeko, meso i iznutrice) za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju tilozin dostupne kao otopine za injekciju za primjenu u ovaca, npr. meso i iznutrice ovaca od 8 do 42 dana; mlijeko ovaca od 4 do 7 dana. Nizozemska je stoga smatrala da je potrebno uputiti predmet CVMP-u u interesu zaštite

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

sigurnosti potrošača u Uniji te je zatražila od Odbora da preispita sve dostupne podatke o izlučivanju rezidua i preporuči razdoblja karencije za ovce (meso, iznutrice i mlijeko).

2. Rasprava o dostupnim podacima

Kvalitativni i kvantitativni sastav

Zaprimljene su informacije o sastavu predmetnih VMP-ova ($n = 50$). Tri VMP-a imaju koncentraciju tilozina od 50 mg/ml, dok ostalih 47 VMP-ova ima koncentraciju od 200 mg/ml.

Bez obzira na koncentraciju tilozina, formulacija 49 predmetnih VMP-ova vrlo je slična. Za tih 49 VMP-ova navedene su pomoćne tvari benzilni alkohol i propilen glikol (u koncentracijama koje se malo razlikuju između VMP-ova), kao i male koncentracije različitih tvari za podešavanje pH. U okviru ove grupe od 49 VMP-ova, većina ih kao djelatnu tvar sadržava bazu tilozina, dok samo pet VMP-ova sadržava tilozin tartarat. Smatra se da kemijski oblici djelatne tvari kao što su baza tilozina ili tilozin tartarat imaju slično ponašanje (FAO, 2006.²), a kako je tilozin slaba baza s pK_a 7,73, može se očekivati da ionizira i formira soli u fiziološkim uvjetima (tj. pri pH 7,4). Stoga se smatra da kemijski oblik ne utječe na tkivnu apsorpciju rezidua (uključujući mjesto primjene injekcije). Također se smatra da razlike u koncentracijama benzilnog alkohola, propilen glikola i tvari za podešavanje pH vrijednosti nemaju utjecaja na apsorpciju rezidua iz tkiva i na mjestu primjene injekcije.

U jednom VMP-u (Tilocen) umjesto propilen glikola koristilo se otapalo polietilen glikol 400. Smatra se da male razlike u koncentracijama istih pomoćnih tvari nemaju utjecaja na izlučivanje rezidua, no različita otapala mogu utjecati na viskoznost formulacija, što može utjecati na apsorpciju. Naime, objavljeni podatci pokazali su da je brzina apsorpcije s mjesta primjene injekcije obrnuto proporcionalna viskoznosti VMP-a, tj. što je veća viskoznost, manja je brzina apsorpcije (Kakemi *et al.*, 1972.³). S obzirom na to da se viskoznost propilen glikola i polietilen glikola 400 razlikuje, ne može se isključiti značajan utjecaj na apsorpciju i izlučivanje rezidua, te posljedično na potrebna razdoblja karencije za otopine tilozina za injekciju s tim različitim pomoćnim tvarima.

Izlučivanje rezidua u mesu i iznutricama ovaca

Dva predmetna nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavila su dva ispitivanja o izlučivanju rezidua. Rezultati jednog ispitivanja nisu se mogli upotrijebiti, jer su nedostajali podatci o koncentracijama rezidua na mjestu primjene injekcije. Drugo dostavljeno ispitivanje bilo je ispitivanje rezidua u skladu s dobrom laboratorijskom praksom s otopinom tilozina za injekciju, provedeno na ovacama putem intramuskularne primjene. To je ispitivanje provedeno s VMP-om Tylosin/Anafasis, koji kao pomoćne tvari sadržava benzilni alkohol i propilen glikol. U ovom je ispitivanju potvrđeno da mjesto primjene injekcije određuje razdoblje karencije. Podatci iz ovog ispitivanja nisu se mogli koristiti kao osnova za ekstrapolaciju razdoblja karencije za jedini VMP koji sadržava pomoćnu tvar polietilen glikol 400 (Tilocen, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: A. Nikolakopoulos S.A), jer se razlike između apsorpcije rezidua s mjesta primjene injekcije za ova dva VMP-a (tj. s obzirom na razlike u viskoznosti VMP-ova s različitim pomoćnim tvarima) ne mogu isključiti, kao što je spomenuto u prethodnom tekstu.

Rezultati ovog ispitivanja rezidua korišteni su za utvrđivanje razdoblja karencije za preostalih 49 od 50 predmetnih VMP-ova, tj. za sve one VMP-ove za koje se smatra da su kvalitativno usporedivi s obzirom na pomoćne tvari.

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.

Ispitivanje rezidua provedeno je na ovacima s dozom od 10 mg/kg tjelesne težine primijenjenom svakih 12 sati tijekom tri uzastopna dana. Koncentracije tilozina u tkivima (mišić, masno tkivo, jetra, bubreg i mjesto primjene injekcije) mjerene su 3., 7., 10. i 21. dan nakon liječenja primjenom metode tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti. Preporučeno liječenje i doza VMP-a Tylosin/Anafasis je 10 mg/kg tjelesne težine tijekom tri do pet dana, iako je za većinu VMP-ova preporučeno samo tri dana liječenja. Budući da su životinje obuhvaćene ispitivanjem liječene dvaput dnevno, za razliku od jednom dnevno koliko se obično preporučuje, može se smatrati da izvedba ispitivanja predstavlja najgori mogući scenarij. Međutim, u ovom su ispitivanju utvrđeni dodatni nedostaci, odnosno broj liječenih životinja ($n = 3$) bio je manji od potrebnog broja sukladno Smjernicama VICH GL48⁴, životinje su bile vrlo mlade (12 kg prosječne tjelesne težine), a uzorkovanje mjesta primjene injekcije nije uključivalo uzorak iz vanjskog prstena.

Nakon analize podataka o reziduama za mjesto primjene injekcije korištenjem preporučenog statističkog softvera EMA-e (WT 1.4), zaključeno je da nisu ispunjeni svi statistički zahtjevi (tj. F-test). Stoga je Odbor upotrijebio „alternativnu“ metodu za utvrđivanje razdoblja karencije, u skladu s uputama CVMP-a za smjernice o pristupu za usklađivanje razdoblja karencije (EMA/CVMP/036/95)⁵. Na 21. dan nakon primjene posljednje doze, koncentracije rezidua u svim uzorcima mjesta primjene injekcije bile su ispod najveće dopuštene količine rezidua od 100 µg/kg utvrđene za tilozin u mesu ovaca. Zaključeno je da je potreban dodatni čimbenik sigurnosti od 30 % s obzirom na ograničeni broj liječenih životinja ($n = 3$), njihovu težinu (12 kg prosječne tjelesne težine) i mali volumen injekcije koji je stoga trebao za liječenje tih triju janjadi (0,6 ml), zajedno s izostankom analize uzoraka prstena na mjestu primjene injekcije, što je rezultiralo razdobljem karencije od 28 dana.

Primijećeno je da se ovaj VMP može primjenjivati u odraslih ovaca i da bi za liječenje odraslih ovaca trebao veći volumen injekcije. Budući da se razdoblje karencije utvrđuje uzimajući u obzir zadržavanje rezidua na mjestu primjene injekcije, a veći volumen injekcije može uzrokovati više koncentracije lokalnih rezidua na mjestima primjene injekcije, potrebno je dulje razdoblje karencije za odrasle ovce liječene intramuskularnom primjenom tilozina. Budući da se, prema postojećim standardima, ispitivanja o izlučivanju rezidua trebaju provoditi na životinjama koje su reprezentativne u odnosu na ciljnu populaciju, takve podatke nije bilo moguće dobiti u kontekstu ovog arbitražnog postupka. Stoga bi se nedostatak podataka za odrasle ovce mogao premostiti tako da se volumen injekcije ograniči na volumen korišten u ispitivanju rezidua dostupnom za VMP Tylosin/Anafasis (0,6 ml). Ipak, kako bi zbog ograničenog volumena injekcije odrasle životinje trebalo injektirati 8 do 10 puta po dozi liječenja, to se ne smatra prikladnim iz praktičnih razloga i zbog dobrobiti životinja.

Iz dostupnih podataka o reziduama, za liječenje ovaca od 50 kg trebao bi volumen injekcije od 2,5 ml. To na mjestu primjene injekcije predstavlja unos približno četiri puta veće količine tilozina od one koja je korištena u dostupnom ispitivanju rezidua, od 0,6 ml. Poluvijek ($t_{1/2}$) od približno dva dana za apsorpciju s mjesta primjene injekcije utvrđen je na temelju dostupnog ispitivanja rezidua. Kada bi, teoretski, veća injekcija imala istu brzinu apsorpcije koja je utvrđena za volumen od 0,6 ml, tada bi se razdoblje karencije moralo produljiti za otprilike pet dana, tj. na ukupno 33 dana (što je zbroj 21 dana, sigurnosnog raspona od 30 % i dodatnih pet dana). Međutim, zabilježeno je da brzina apsorpcije s mjesta primjene injekcije ovisi o brojnim čimbenicima (kao što su npr. volumen injekcije, pomoćne tvari, lipofilnost djelatne tvari), a bez specifičnih podataka o reziduama teško je kvantificirati utjecaj povećanja volumena / mjesta primjene injekcije na brzinu apsorpcije.

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](#)

Važno je napomenuti da razdoblje karencije za meso ovaca mnogih VMP-ova obuhvaćenih ovim postupkom, uključujući generički VMP Tylovecin i referentni VMP Tylan 200 koji je odobren u Francuskoj, iznosi 42 dana. Teoretski, razdoblje karencije od 42 dana bilo bi dovoljno za smanjenje stope otpuštanja za više od 250 %. Budući da teoretski izračuni nisu znanstveno potkrijepljeni podacima, razumno je pretpostaviti da bi se razdobljem karencije od 42 dana zajamčilo da potrošači nisu izloženi zabrinjavajućim reziduama ako se volumen injekcije ograniči na 2,5 ml po mjestu primjene injekcije.

Stoga, s obzirom na ograničene podatke i prethodno navedena razmatranja, Odbor je smatrao da bi usklađivanje razdoblja karencije za 49 od 50 VMP-ova obuhvaćenih ovim arbitražnim postupkom na razdoblje karencije od 42 dana za meso i iznutrice ovaca bio konzervativan pristup kako bi se osigurala sigurnost potrošača (tj. kako bi se osiguralo da rezidue na mjestu primjene injekcije budu ispod najveće dopuštene količine rezidua utvrđene za tilozin u mesu (100 µg/kg)).

Za ovce teže od 50 kg CVMP preporučuje da se doza podijeli na dva mjesta primjene injekcije.

Izlučivanje rezidua u mlijeku ovaca

Nisu dostavljena vlasnička ispitivanja o izlučivanju rezidua u ovaca. Međutim, dva javno dostupna ispitivanja dostavljena su CVMP-u. Prvo ispitivanje provedeno je s 50 mg/ml tilozina (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Češka Republika)⁶. U ovom je ispitivanju sedam ovaca (slovački merino) tijekom pet uzastopnih dana liječeno intramuskularnom primjenom baze tilozina od 50 mg po ml u dozi od 100 mg na 10 kg tjelesne težine. Provedena je analiza uzoraka mlijeka primjenom metode tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti s ekstrakcijom na čvrstoj fazi. Rezidue tilozina u mlijeku otkrivene tijekom liječenja bile su ispod najveće dopuštene količine rezidua utvrđene za tilozin u mlijeku goveda (50 µg/kg) 36 sati nakon posljednje primjene, a nisu otkrivene 48 sati nakon posljednje doze liječenja.

Drugo ispitivanje provedeno je na ovacama pasmine Najdi primjenom doze tilozina od 200 mg/ml (Tylan 200)⁷. Cilj tog ispitivanja bio je procijeniti kinetiku i smanjenje rezidua tilozina u mlijeku i plazmi ovaca u laktaciji, nakon jedne intramuskularne injekcije tilozina u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine. Međutim, nisu navedene stvarne koncentracije rezidua, a ispitivanje je provedeno na temelju jedne injekcije, a ne ponovljenih injekcija. Stoga je Odbor zaključio da ti podatci imaju ograničenu vrijednost za područje primjene ovog arbitražnog postupka.

Iako su prethodno navedena ispitivanja rezidua stavljena na raspolaganje, mlijeko ovaca smatra se manje zastupljenim prehrambenim proizvodom, a razdoblje karencije za mlijeko ovaca može se ekstrapolirati iz razdoblja karencije za kravlje mlijeko u skladu sa Smjernicama CVMP-a o zahtjevima u pogledu podataka o sigurnosti i reziduama za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene manjoj upotrebi ili manje zastupljenim vrstama (MUMS) / ograničenom tržištu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Taj su pristup predložili neki od predmetnih nositelja odobrenja za stavljanje u promet te ga CVMP podupire.

Osim toga, JECFA je na svojem 66. sastanku pregledala tilozin i usporedila izlučivanje rezidua tilozina u mlijeku krava i ovaca (JECFA, 2006.⁸). Rezultati pokazuju da se rezidue tilozina brže izlučuju u mlijeku ovaca nego u kravljem mlijeku. Dva dana nakon posljednje doze tilozin se više nije mogao otkriti u mlijeku ovaca. Prema tome, ovi podatci ukazuju na to da je ekstrapolacija razdoblja karencije za kravlje mlijeko u odnosu na razdoblje karencije za mlijeko ovaca u omjeru 1:1 opravdana.

Rasprava

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

Ovim arbitražnim postupkom obuhvaćeno je 50 VMP-ova. Formulacija 49 predmetnih VMP-ova vrlo je slična. Za tih 49 VMP-ova navedene su pomoćne tvari benzilni alkohol i propilen glikol (u koncentracijama koje se malo razlikuju među VMP-ovima), kao i male koncentracije različitih tvari za podešavanje pH. Preostali VMP sadržava polietilen glikol 400 umjesto propilen glikola. Smatra se da male razlike u koncentracijama istih pomoćnih tvari nemaju utjecaj na izlučivanje rezidua s mjesta primjene injekcije, no različita otapala mogu utjecati na viskoznost formulacija te stoga utjecati na apsorpciju rezidua s mjesta primjene injekcije. S obzirom na to da je mjesto primjene injekcije tkivo prema kojem se određuje razdoblje karencije, ne može se opravdati ekstrapolacija podataka o reziduama VMP-ova koji sadržavaju propilen glikol na VMP koji sadržava polietilen glikol 400.

CVMP-u je dostavljeno ispitivanje rezidua u skladu s dobrom laboratorijskom praksom s otopinom tilozina za injekciju provedeno na ovacama putem intramuskularne primjene. To je ispitivanje provedeno s VMP-om Tylosin/Anafasis, koji kao pomoćne tvari sadržava benzilni alkohol i propilen glikol. Stoga se, zbog prethodno navedenog razloga, podatci iz ovog ispitivanja nisu mogli koristiti za ekstrapolaciju na jedini VMP koji sadržava pomoćnu tvar polietilen glikol 400 (Tilocen, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: A. Nikolakopoulos S.A). Iako je u ovom ispitivanju utvrđen niz nedostataka (točnije, broj liječenih životinja ($n = 3$) bio je manji od potrebnog broja sukladno Smjernicama VICH GL48, životinje su bile vrlo mlade (12 kg prosječne tjelesne težine), a uzorkovanje mjesta primjene injekcije nije uključivalo uzorak iz vanjskog prstena), rezultati su pokazali da je mjesto primjene injekcije tkivo prema kojem se određuju razdoblja karencije, te su rezultati ovog ispitivanja rezidua korišteni za utvrđivanje razdoblja karencije za preostalih 49 od 50 predmetnih VMP-ova.

Na 21. dan nakon primjene posljednje doze koncentracije rezidua u mjestu primjene injekcije bile su ispod najveće dopuštene količine rezidua od 100 µg/kg utvrđene za tilozin u mesu ovaca. Međutim, kako bi se riješili određeni nedostaci u skupu podataka, zaključeno je da je potreban dodatni čimbenik sigurnosti od 30 %, što je rezultiralo razdobljem karencije od 28 dana. Također, kako se VMP može primjenjivati u odraslih ovaca, a tada je potreban veći volumen injekcije, teoretski je izračunato da bi se razdobljem karencije duljim za pet dana (tj. ukupno 33 dana) mogao opravdati veći volumen potreban za liječenje ovaca do 50 kg težine, s najvećim volumenom od 2,5 ml. Međutim, brzina apsorpcije s mjesta primjene injekcije ovisi o nizu čimbenika, a bez specifičnih podataka o reziduama teško je kvantificirati utjecaj povećanja volumena / mjesta primjene injekcije na brzinu apsorpcije.

Primijećeno je da se za nekoliko VMP-ova obuhvaćenih ovim arbitražnim postupkom trenutačno uspostavlja razdoblje karencije od 42 dana za meso i iznutrice. Odbor je smatrao da bi usklađivanje razdoblja karencije za 49 VMP-ova obuhvaćenih ovim arbitražnim postupkom na razdoblje karencije od 42 dana za meso i iznutrice ovaca predstavljalo konzervativan pristup kako bi se osigurala sigurnost potrošača (tj. da rezidui na mjestu primjene injekcije budu ispod najveće dopuštene količine rezidua utvrđene za tilozin u mesu (100 µg/kg)), jer bi razdoblje karencije od 42 dana bilo dovoljno za smanjenje stope otpuštanja za više od 250 %, čime bi se zajamčila sigurnost potrošača ukoliko bi volumen injekcije bio ograničen na 2,5 ml po mjestu primjene injekcije. Međutim, za ovce teže od 50 kg CVMP preporučuje da se doza podijeli na dva mjesta primjene injekcije (najveći volumen po mjestu primjene injekcije od 2,5 ml).

U pogledu utvrđivanja razdoblja karencije za mlijeko ovaca, nisu dostavljena vlasnička ispitivanja o izlučivanju rezidua u ovaca. Međutim, dva javno^{9,10} dostupna ispitivanja dostavljena su CVMP-u. U jednom od tih dvaju ispitivanja nisu navedeni podatci koji bi se mogli upotrijebiti u okviru ovog arbitražnog postupka. U drugom javnom dostupnom ispitivanju dokazano je da su koncentracije

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

rezidua u mlijeku ovaca 36 sati nakon posljednje primjene bile ispod najveće dopuštene količine rezidua za tilozin u mlijeku goveda (50 µg/kg), a nisu otkrivene 48 sati nakon posljednje doze liječenja.

Međutim, mlijeko ovaca smatra se manje zastupljenim prehrambenim proizvodom, a razdoblje karencije za mlijeko ovaca može se ekstrapolirati iz razdoblja karencije za kravlje mlijeko u skladu sa Smjernicama CVMP-a o zahtjevima u pogledu podataka o sigurnosti i reziduama za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene manjoj upotrebi ili manje zastupljenim vrstama (MUMS) / ograničenom tržištu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Razdoblje karencije za mlijeko ovaca liječenih referentnim VMP-om Tylan 200 iznosi 108 sati, što u većini država članica odgovara razdoblju karencije za mlijeko goveda liječenih istim VMP-om. Slijedom toga, CVMP predlaže da se za predmetne VMP-ove razdoblje karencije za mlijeko uskladi na 108 sati u skladu s pristupom opisanom u prethodno navedenim smjernicama.

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Od CVMP-a je zatraženo da pregleda sve dostupne podatke o izlučivanju rezidua za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju tilozin, koji su dostupni kao otopina za injekciju za intramuskularnu primjenu u ovaca te da preporuči razdoblja karencije za meso, iznutrice i mlijeko liječenih ovaca.

Procjena koristi

Budući da djelotvornost predmetnih VMP-ova u ovaca nije posebno procijenjena u okviru ovog arbitražnog postupka, VMP-ovi koji se procjenjuju smatraju se djelotvornima u liječenju i prevenciji infestacija, što uključuje respiratorne infekcije uzrokovane gram-pozitivnim mikroorganizmima te mastitis uzrokovan gram-pozitivnim mikroorganizmima.

Procjena rizika

Kvaliteta, sigurnost ciljane životinje, sigurnost korisnika i rizik za okoliš za predmetne veterinarsko-medicinske proizvode nisu procijenjeni u ovom arbitražnom postupku.

Utvrđen je rizik u pogledu duljine odobrenih razdoblja karencije za ovce (meso, iznutrice i mlijeko), koja za neke VMP-ove mogu biti nedovoljna da bi se rezidue tilozina smanjile ispod najvećih dopuštenih količina rezidua u svim jestivim tkivima do kraja razdoblja karencije, što predstavlja rizik za potrošače mesa, iznutrica i mlijeka ovaca liječenih tim VMP-ovima.

Na temelju vlasničkog ispitivanja o izlučivanju rezidua u tkivima ovaca može se izvesti razdoblje karencije za meso i iznutrice ovaca od 42 dana za 49 predmetnih VMP-ova. Ekstrapolacija podataka provedena je na temelju sastava pomoćnih tvari u predmetnim VMP-ovima.

Za mlijeko ovaca, podatci iz literature pokazali su da se rezidue tilozina brže izlučuju u mlijeku ovaca nego u kravljem mlijeku. U skladu sa Smjernicama CVMP-a o zahtjevima u pogledu podataka o sigurnosti i reziduama za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene manjoj upotrebi ili manje zastupljenim vrstama (MUMS)/ograničenom tržištu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), razdoblje karencije za mlijeko goveda od 108 sati također je utvrđeno kao razdoblje karencije za mlijeko ovaca.

Za VMP koji sadržava pomoćnu tvar polietilen glikol 400 (Tilocen, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: A. Nikolakopoulos S.A) nisu dostupni odgovarajući podatci o izlučivanju rezidua za utvrđivanje razdoblja karencije za meso, iznutrice i mlijeko ovaca.

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

Kako bi se zajamčila sigurnost potrošača hrane i prehrambenih proizvoda dobivenih od životinja liječenih VMP-ovima koji sadržavaju tilozin, Europska komisija odredila je najveće dopuštene količine rezidua tilozina u jestivim tkivima ovaca. Kako bi se rezidue tilozina izlučile na razinu ispod najveće dopuštene količine rezidua, potrebno je osigurati dovoljno vremena od liječenja do klanja.

Odbor je smatrao da za 49 VMP-ova koji sadržavaju benzilni alkohol i propilen glikol razlike u koncentracijama neće dovesti do različitih stopa apsorpcije s mjesta primjene injekcije. Međutim, budući da je mjesto primjene injekcije tkivo prema kojem se određuje razdoblje karencije, za VMP koji sadržava polietilen glikol 400 (Tilocen, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: A. Nikolakopoulos S.A) te s obzirom na učinak ove pomoćne tvari na viskoznost VMP-a, ne može se isključiti različita brzina apsorpcije rezidua s mjesta primjene injekcije. Stoga ekstrapolacija nije opravdana.

Jedan od nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet obuhvaćen ovim postupkom dostavio je ispitivanje o izlučivanju rezidua u skladu s dobrom laboratorijskom praksom. Iako je u pogledu izvedbe ispitivanja utvrđen niz nedostataka, ti su podatci omogućili donošenje preporuke da razdoblje karencije za meso i iznutrice za 49 od 50 predmetnih VMP-ova iznosi 42 dana, tj. za VMP-ove koji sadržavaju 50 mg/ml i 200 mg/ml tilozina u obliku otopine za injekciju za intramuskularnu primjenu u ovaca, a kao pomoćne tvari sadržavaju benzilni alkohol i propilen glikol.

Podatci iz literature pokazuju da se rezidue brže izlučuju u mlijeku ovaca nego u kravljem mlijeku. Mlijeko ovaca smatra se manje zastupljenim prehrambenim proizvodom te se podatci o kravljem mlijeku mogu ekstrapolirati na mlijeko ovaca u skladu sa Smjernicama CVMP-a o zahtjevima u pogledu podataka o sigurnosti i reziduama za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene manjoj upotrebi ili manje zastupljenim vrstama (MUMS) / ograničenom tržištu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005– Rev.1). Na temelju tog pristupa može se utvrditi razdoblje karencije za mlijeko ovaca od 108 sati.

CVMP je razmotrio dodatnu mjeru smanjenja rizika ograničenjem najvećeg volumena injekcije na 2,5 ml za ovce od 50 kilograma tjelesne težine ili manje. Za ovce teže od 50 kg tjelesne težine, CVMP preporučuje da se doza podijeli na dva mjesta primjene injekcije.

Ocjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Uzimajući u obzir razloge za arbitražni postupak i dostupne podatke, CVMP smatra da je za 49 od 50 VMP-ova, od kojih svi kao pomoćne tvari sadržavaju benzilni alkohol i propilen glikol, razdoblje karencije za meso i iznutrice liječenih ovaca potrebno izmijeniti na 42 dana, a razdoblje karencije za mlijeko liječenih ovaca potrebno je izmijeniti na 108 sati kako bi se zajamčila sigurnost potrošača.

Za tih 49 veterinarsko-medicinskih proizvoda, ukupni omjer koristi i rizika ostaje pozitivan na temelju preporučenih izmjena informacija o VMP-u (vidjeti Prilog III.).

Za VMP Tilocen (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: A. Nikolakopoulos SA) koji sadržava tilozin dostupan kao otopina za injekciju za primjenu u ciljne vrste ovce i polietilen glikol 400 nije bilo dostupnih podataka koji bi se mogli koristiti za utvrđivanje odgovarajućih razdoblja karencije kojima bi se zajamčilo da su 42 dana nakon liječenja rezidue ispod najveće dopuštene količine rezidua utvrđene za tilozin u ovaca.

Stoga Odbor smatra da omjer koristi i rizika za veterinarsko-medicinski proizvod Tilocen (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: A. Nikolakopoulos S.A) koji sadržava tilozin dostupan kao otopina za injekciju za primjenu u ciljne vrste ovce i polietilen glikol 400, u nedostatku odgovarajućih podataka o izlučivanju rezidua u ovaca nije povoljan kako bi se opravdalo razdoblje karencije od 42 dana za meso i iznutrice ovaca i 108 sati za mlijeko ovaca. Slijedom toga Odbor za ovaj VMP

preporučuje izmjenu postojećih odobrenja za stavljanje VMP-a u promet kako bi se uklonilo svako upućivanje na ciljnu vrstu ovce.

Razlozi za izmjenu sažetaka opisa svojstava VMP-a, označivanja i uputa o VMP-u

Budući da:

- Dostavljeni podatci pokazali su da je formulacija 49 predmetnih VMP-ova vrlo slična. Za tih 49 VMP-ova navedene su pomoćne tvari benzilni alkohol i propilen glikol, kao i male koncentracije različitih tvari za podešavanje pH. Smatra se da razlike u koncentracijama benzilnog alkohola i propilen glikola, kao i tvari za podešavanje pH nemaju utjecaja na apsorpciju rezidua na mjestu primjene injekcije. Samo u jednom predmetnom VMP-u (Tilocen, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: A. Nikolakopoulos S.A) koristi se otapalo polietilen glikol 400 umjesto propilen glikola. S obzirom na to da se viskoznost propilen glikola i polietilen glikola 400 razlikuje, ne može se isključiti značajan utjecaj na apsorpciju i izlučivanje rezidua s mjesta primjene injekcije, te posljedično na razdoblja karencije.
- Dostavljeno je ispitivanje rezidua u skladu s dobrom laboratorijskom praksom s otopinom tilozina za injekciju provedeno na ovcima putem intramuskularne primjene na temelju kojeg se može utvrditi razdoblje karencije za meso i iznutrice liječenih ovaca za 49 predmetnih VMP-ova, tj. za one VMP-ove koji sadržavaju pomoćne tvari benzilni alkohol i propilen glikol. To razdoblje karencije smatralo se primjerenim i sigurnim za potrošače pod uvjetom da je volumen injekcije ograničen.
- Nije dostavljeno odgovarajuće ispitivanje o izlučivanju rezidua koje bi se moglo ekstrapolirati na predmetni VMP Tilocen (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: A. Nikolakopoulos S.A) koji sadržava tilozin dostupan u obliku otopine za injekciju za primjenu u ciljne vrste ovce i polietilen glikol 400 kao pomoćnu tvar.
- Mlijeko ovaca manje je zastupljen prehrambeni proizvod, a razdoblje karencije za mlijeko ovaca može se ekstrapolirati iz razdoblja karencije za kravlje mlijeko. Osim toga, javno dostupni podatci pokazali su da se rezidue brže izlučuju u mlijeku ovaca nego u kravljem mlijeku te ih se ne može otkriti 48 sati nakon posljednje doze liječenja.
- Na temelju dostupnih podataka, CVMP smatra da bi razdoblja karencije za meso, iznutrice i mlijeko liječenih ovaca trebalo prilagoditi kako bi se zajamčila sigurnost potrošača za sve predmetne veterinarsko-medicinske proizvode, kako je navedeno u Prilogu I., osim za Tilocen (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: A. Nikolakopoulos S.A).
- Na temelju dostupnih podataka CVMP smatra da razdoblja karencije za meso, iznutrice i mlijeko liječenih ovaca nije moguće utvrditi za VMP Tilocen (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: A. Nikolakopoulos S.A), kao što je navedeno u Prilogu I.

CVMP je preporučio unošenje izmjena u odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju tilozin dostupnih kao otopina za injekciju za intramuskularnu primjenu u ovaca radi izmjene sažetaka opisa svojstava VMP-a, označivanja i uputa o VMP-u u skladu s preporučenim izmjenama u informacijama o VMP-u kako je utvrđeno u Prilogu III.

Prilog III.

Izmjene odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava VMP-a, označivanja i upute o VMP-u

A. Za Tilocen naveden u Prilogu I. (nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet: Nikolakopoulos S.A)

Sva upućivanja na ciljnu vrstu ovce potrebno je izbrisati iz sažetka opisa svojstava VMP-a, označivanja i upute o VMP-u.

B. Za sve ostale VMP-ove navedene u Prilogu I.

Sažetak opisa svojstava VMP-a

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Za ovce iznad 50 kg tjelesne težine injekciju treba podijeliti na dva mjesta primjene (najviše 2,5 ml volumena injekcije po mjestu primjene injekcije).

4.11 Razdoblje(a) karencije

Ovce:

Meso i iznutrice: 42 dana.

Mlijeko: 108 sati

Označivanje

8. RAZDOBLJE KARENCIJE

Ovce:

Meso i iznutrice: 42 dana.

Mlijeko: 108 sati

Uputa o VMP-u

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

Za ovce iznad 50 kg tjelesne težine injekciju treba podijeliti na dva mjesta primjene (najviše 2,5 ml volumena injekcije po mjestu primjene injekcije).

10. RAZDOBLJE KARENCIJE

Ovce:

Meso i iznutrice: 42 dana.

Mlijeko: 108 sati