

I. melléklet

Az állatgyógyászati készítmények neveinek, gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, az állatfajoknak, az alkalmazás módjainak és az egyes tagállamokban a kérelmezők és a forgalombahozatali engedély jogosultjainak felsorolása

EU/EGT tagállam	Kérelmező / Forgalmahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Ausztria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Ausztria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Ausztria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kutya, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Ausztria	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Bulgária	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Bulgária	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tilozin bázis	50 mg/ml	Oldatos injekció	Macska, szarvasmarha, kutya, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Bulgária	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kutya, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás

EU/EGT tagállam	Kérelmező / Forgalmahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Bulgária	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tilozin bázis	50 mg/ml	Oldatos injekció	Macska, szarvasmarha, kutya, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Bulgária	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Dánia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Dánia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Dánia	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Észtország	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püünsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Észtország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Franciaország	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás

EU/EGT tagállam	Kérelmező / Forgalmahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
		POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS					
Franciaország	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Juh	Juh: Intramuskuláris alkalmazás
Franciaország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuskuláris alkalmazás
Franciaország	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Juh	Juh: Intramuskuláris alkalmazás
Franciaország	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuskuláris alkalmazás
Görögország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuskuláris alkalmazás
Görögország	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tilozin- tartarát	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuskuláris alkalmazás
Görögország	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street	Tiljet	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés,	Juh: Intramuskuláris

EU/EGT tagállam	Kérelmező / Forgalmahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
	17455, Alimos Greece					juh	alkalmazás
Görögország	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tilozin-tartarát	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Görögország	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tilozin-tartarát	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, juh, sertés, kutya, macska	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Írország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Írország	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Írország	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Lengyelország	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Lengyelország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Lengyelország	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás

EU/EGT tagállam	Kérelmező / Forgalmahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
	Warszawa 03-715 Poland	cattle, pigs, sheep and goats					
Lettország	Interchemie Werken De Adelaar Eest AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuskuláris alkalmazás
Lettország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuskuláris alkalmazás
Litvánia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekciós típusú, galviam, avims, ožkoms, šunims ir katėms	Tilozin bázis	50 mg/ml	Oldatos injekció	Macska, szarvasmarha, kutya, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuskuláris alkalmazás
Litvánia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekciós típusú, galviam, avims ir ožkoms	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuskuláris alkalmazás
Magyarország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuskuláris alkalmazás
Magyarország	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuskuláris alkalmazás

EU/EGT tagállam	Kérelmező / Forgalmahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
		és sertések részére					
Németország	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Németország	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Németország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Olaszország	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Olaszország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Portugália	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Portugália	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás

EU/EGT tagállam	Kérelmező / Forgalmahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
	Belgium	bovini, ovini, caprini e suini					
Románia	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tilozin-tartarát	200 mg/ml	Oldatos injekció	Juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Románia	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tilozin-tartarát	200 mg/ml	Oldatos injekció	Juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Románia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Románia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Spanyolország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Spanyolország	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés, juh	Juh: Intramuszkuláris alkalmazás
Spanyolország	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615	TILJET 200 mg/ml	Tilozin bázis	200 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, kecske, sertés,	Juh: Intramuszkuláris

EU/EGT tagállam	Kérelmező / Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
	08028 Barcelona Spain	SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO				juh	alkalmazás

II. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóit, a címkeszöveget és a használati utasításokat érintő módosítások indoklása

A juhok esetében alkalmazott, oldatos injekció formájában forgalmazott, tilozint tartalmazó állatgyógyászati készítmények (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

A tilozin egy makrolid antibiotikum, amelyet a *Streptomyces fradiae* termel. Főként a Gram-pozitív baktériumok és a mikoplazmák ellen hat. Az Enterobacteriaceae ellen hatástalan. A tilozint, valamint foszfát és tartarát sóját állatgyógyászati készítményként alkalmazzák érzékeny kórokozók által okozott betegségek kezelésére. Szájon át vagy parenterálisan alkalmazható. A makrolidok kritikus fontosságú antimikrobiális szerek a humán és állatgyógyászatban egyaránt, azonban a tilozint nem alkalmazzák a humán gyógyászatban.

Decentralizált eljárás keretében a 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése alapján forgalombahozatali engedély iránti kérelmet, vagyis generikus kérelmet nyújtottak be a milliliterenként 200 mg tilozint tartalmazó Tylovectin állatgyógyászati készítmény vonatkozásában, amelyben Franciaország szerepelt referencia-tagállamként (FR/V/0323/001/DC). A referencia-készítmény a Tylan 200 oldatos injekció, amely különböző tagállamokban engedélyezett.

A generikus készítmény (Tylovectin) kérelme célállatfajként szarvasmarhára, sertésre, juhra és kecskére vonatkozott, amely összhangban áll a referencia-készítmény franciaországi engedélyével (Tylan 200). Ugyanakkor egyes tagállamokban, köztük Hollandiában, a referencia-készítményt nem engedélyezték juhoknál történő alkalmazásra.

A generikus készítmény, a Tylovectin esetében javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási idő a juh hújának vonatkozásában 42 nap volt, összhangban a francia referencia-készítménnyel a Tylan 200-zal.

A referencia-készítmény (Tylan 200) terméktájékoztatójából, amelyet a referencia-tagállam, Franciaország nyújtott be, kiderült, hogy a juhra vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő a szarvasmarhánál érvényes, 28 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő extrapolációján alapult. A juh célállatfaj tekintetében a maradékanyagra vonatkozó, specifikus adatok nem álltak rendelkezésre.

A jelenlegi jogszabályoknak és a vonatkozó irányelveknek megfelelően a maradékanyag-határértéket és az élelmezés-egészségügyi várakozási időt a faj-specifikus maradékanyag-kiürülési adatok alapján kell meghatározni minden főbb élelmiszertermelő állatfaj esetében. A juh (-hús) az élelmiszertermelés szempontjából fő állatfajnak minősül. A CVMP minor állatfajoknak és minor alkalmazásokra/korlátozott piacra szánt állatgyógyászati készítmények biztonságosságára és a maradékanyagokra vonatkozó adatkövetelményekre vonatkozó iránymutatása (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1)¹ lehetővé teszi a az élelmezés-egészségügyi várakozási idő extrapolációját különböző állatfajok között, azonban kizárólag egy fő fajról egy minor fajra.

A juhra mint fő fajra vonatkozó maradékanyag-kiürülési adatok hiányában Hollandia úgy ítélte meg, hogy a referencia-készítmény esetében (Tylan 200) a juhra vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő nem kellőképpen megalapozott. Ezért a referencia-készítmény esetében a juhra vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő megfelelősége bizonytalan.

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

Megjegyezték, hogy az EU-ban a juhok esetében alkalmazott, tilozint tartalmazó, oldatos injekció formájában forgalmazott állatgyógyászati készítmények esetében a juhra (tej, hús és belsőség) vonatkozóan különböző élelmezés-egészségügyi várakozási időket hagytak jóvá, például a juh hús és belsőség esetén 8-42 nap, juh tej esetén pedig 4-7 nap között. Hollandia ezért úgy ítélte meg, hogy az uniós fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében az ügyet a CVMP elé kell terjeszteni, és felkérte a bizottságot, hogy vizsgálja meg az összes rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatot és tegyen javaslatot a juhokra (hús és belsőség, valamint tej) vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időre.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

Minőségi és mennyiségi összetétel

Információkat bocsátottak rendelkezésre az érintett készítmények összetételére vonatkozóan (n=50). Három készítmény esetében a tilozin koncentrációja 50 mg/ml volt, a többi 47 készítménynél pedig 200 mg/ml.

A tilozin hatáserősségétől függetlenül az érintett készítmények közül 49 összetétele nagyon hasonló. Ezen 49 készítménynél a felsorolt segédanyagok a benzil-alkohol és a propilén-glikol (ezek koncentrációja minimálisan eltér az egyes termékeknél), valamint kis koncentrációban különböző pH-módosító szerek. A 49 készítmény közül a legtöbb tilozin-bázist tartalmaz hatóanyagként, míg csupán öt készítmény tartalmaz tilozin-tartrátot. A bizottság úgy vélte, hogy a hatóanyag kémiai formái, a tilozin bázis vagy tilozin-tartrát, hasonlóan viselkednek (FAO, 2006²), továbbá, mivel a tilozin gyenge bázis ($pK_a = 7,73$), fiziológiás körülmények között (vagyis 7,4 pH értéken) várhatóan ionizálódik és sókat képez. Ezért úgy ítélte meg, hogy a kémiai forma nem befolyásolja a maradékanyagok a szövetekből való felszívódását (beleértve az injekció beadási helyét). Ezenfelül a bizottság arra következtetésre jutott, hogy a benzil-alkohol és a propilén-glikol, valamint a pH-módosító szerek eltérő koncentrációi szintén nincsenek hatással a maradékanyagok a szövetekből és az injekció beadási helyéről való felszívódására.

Az egyik készítmény (Tilocen) esetében propilén-glikol helyett egy polietilén-glikol 400 elnevezésű oldószert használtak. Míg ugyanannak a segédanyagoknak az eltérő koncentrációiról úgy vélték, hogy nem befolyásolja a maradékanyag-kiürülést, a különböző oldószerek hatást fejthetnek ki a gyógyszer viszkozitására, amely érintheti a felszívódást. A publikált adatok valóban azt igazolták, hogy maradékanyag injekció beadási helyéről való felszívódásának sebessége fordítottan arányos a készítmény viszkozitásával, azaz minél magasabb a viszkozitás, annál lassabb a felszívódás (Kakemi *et al.*, 1972³). Mivel a propilén-glikol és a polietilén-glikol 400 viszkozitása eltérő, nem zárható ki ennek jelentős hatása a felszívódásra és a maradékanyag-kiürülésre, és ennek következtében a különböző segédanyagokat tartalmazó tilozin oldatos injekciók esetén szükséges élelmezés-egészségügyi várakozási időkre.

Maradékanyag-kiürülés juh hús és belsőség esetén

Az forgalombahozatali engedélyek érintett jogosultjai közül ketten nyújtottak be két maradékanyag-kiürülési vizsgálatot. Az egyik vizsgálat eredményeit nem lehetett felhasználni, mivel hiányoztak az injekció beadási helyére vonatkozó maradékanyag-koncentráció adatok. A másik benyújtott vizsgálat a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő maradékanyag-vizsgálat volt, amelyet intramuszkulárisan

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.

alkalmazott tilozin oldatos injekcióval végeztek juhoknál. Ezt a vizsgálatot a Tylosin/Anafasis készítménnyel végezték, amely segédanyagként benzil-alkoholt és propilén-glikolt tartalmaz. Ebben a vizsgálatban az élelmezés-egészségügyi várakozási időt meghatározó szövetként az injekció beadási helyét határozták meg. A vizsgálati adatokat nem lehetett felhasználni annak alapjául, hogy extrapolálják az élelmezés-egészségügyi várakozási időt az egyetlen olyan készítmény esetében, amely segédanyagként polietilén-glikol 400-at tartalmaz (Tilocen, forgalombahozatali engedély jogosultja: A. Nikolakopoulos S.A), mivel – ahogy fentebb említettük – nem lehet kizárni a kétféle készítmény esetében a maradékanyag injekció beadási helyéről való felszívódásának különbözőségét (az eltérő segédanyagot tartalmazó készítmények különböző viszkozitása miatt).

Ezen maradékanyag-vizsgálat eredményeit használták fel az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározására az 50 érintett termék közül a többi 49 esetében, vagyis azoknál, amelyeket a segédanyagok tekintetében minőségileg összehasonlíthatónak tekintettek.

A maradékanyag-vizsgálatot juhokkal végezték, amelyek 10 mg/testtömeg-kilogramm (ttkg) adagot kaptak 12 óránként 3 egymást követő napon keresztül. A szövetek (izom, zsír, máj, vese és az injekció beadási helye) tilozin-koncentrációját a kezelést követő 3., 7., 10. és 21. napon határozták meg validált, nagy teljesítményű folyadék-kromatográfiás módszer segítségével. A Tylosin/Anafasis javasolt kezelési időtartama és dózisa 10 mg/ttkg 3-5 napig, bár a legtöbb készítmény esetében csak 3 napos kezelést javasolnak. Mivel a vizsgálatba bevont állatokat az általában javasolt napi egyszeri kezeléssel ellentétben naponta kétszer kezelték, a vizsgálat elrendezése reprezentálhatja a legrosszabb eset forgatókönyvét. Ugyanakkor ebben a vizsgálatban további hiányosságokat azonosítottak, mégpedig azt, hogy a kezelt állatok (n=3) száma a VICH GL 48⁴ által előírtnál alacsonyabb volt, az állatok nagyon fiatalok voltak (átlagos testtömeg 12 kg), illetve az injekcióbeadási helyről történt mintavétel nem tartalmazott mintát a külső körből.

Az injekció beadási helyére vonatkozó maradékanyag-adatok elemzését követően, amelyhez a javasolt EMA statisztikai szoftvert (WT 1.4) használták, arra a következtetésre jutottak, hogy nem teljesült minden statisztikai követelmény (vagyis F-teszt). Ennek következtében a bizottság az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározására az „alternatív” módszert használta az élelmezés-egészségügyi várakozási idők harmonizálására irányuló megközelítésről szóló CVMP iránymutatásnak (EMA/CVMP/036/95)⁵ megfelelően. Az utolsó dózis beadását követően 21 nappal az injekció beadási helyéről minden mintában a tilozin vonatkozásában juh hús esetében meghatározott, 100 µg/ttkg-os maradékanyag-határérték (MRL) alatt volt a maradékanyagok koncentrációja. Egy 30%-os kiegészítő biztonságossági tényezőt tartottak szükségesnek a kezelt állatok korlátozott számának (n=3), testtömegének (12 kg átlagos testtömeg) és ennek megfelelően ezen három bárány kezeléséhez szükséges, alacsony injekciótérfogat (0,6 ml), valamint az injekcióbeadási hely gyűrűjéből vett minták hiányzó elemzésének fényében, ami 28 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt eredményezett.

Megjegyezték, hogy ez a készítmény felnőtt juhoknál is alkalmazható és azok nagyobb injekciótérfogattal történő kezelést igényelnének. Mivel az élelmezés-egészségügyi várakozási időt az injekcióbeadási helyen a maradékanyagok perzisztálásának figyelembevételével határozták meg, és a nagyobb injekciótérfogat nagyobb mennyiségű helyi maradékanyagot eredményezhet az injekcióbeadási helyen, az intramuszkuláris tilozinnal kezelt, felnőtt állatok esetén hosszabb élelmezés-egészségügyi várakozási időre lenne szükség. Mivel a jelenlegi standardok szerint a maradékanyag-kiürülési vizsgálatokat olyan állatoknál kell végezni, amelyek reprezentálják a célpopulációt, a jelen betérjesztési eljárás keretében nem volt lehetséges ilyen adatokat gyűjteni. Ezáltal a felnőtt juhokra

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](#)

vonatkozó adatok hiányának áthidalására egy lehetőség lenne az injekciótérfogat korlátozása Tylosin/Anafasis kapcsán rendelkezésre álló maradékanyag-vizsgálatban alkalmazott térfogatra (0,6 ml). Ennek ellenére, mivel az injekciótérfogat korlátozása azt tenné szükségessé, hogy a felnőtt állatoknak egy terápiás adagot 8-10 injekcióban adjanak be, ez nem tekinthető megfelelőnek sem gyakorlati szempontból, sem pedig az állatok jólléte tekintetében.

A rendelkezésre álló maradékanyag-adatok alapján egy 50 kg-os juh kezelése 2,5 ml-es injekciótérfogatot tenné szükségessé. Ez az injekció beadási helyén a rendelkezésre álló maradékanyag-vizsgálatban használt tilozin körülbelül négyszeresének megfelelő depozitot, vagyis 0,6 ml-t képvisel. A rendelkezésre álló maradékanyag-vizsgálat alapján az injekció beadási helyével kapcsolatosan körülbelül két napos féleletidőt ($T_{1/2}$) határoztak meg. Amennyiben – elviekben – a nagyobb volumenű injekció ugyanolyan felszívódási sebességet mutatna, mint a 0,6 ml térfogat esetén meghatározott sebesség, az élelmezés-egészségügyi várakozási időt körülbelül 5 nappal kellene meghosszabbítani, vagyis összesen 33 nap lenne (21 nap plusz a 30%-os biztonsági határ és további 5 nap). Ennek ellenére arról számoltak be, hogy az injekció beadási helyén a felszívódás sebessége számos tényezőtől függ (például injekciótérfogat, segédanyagok, a hatóanyag lipofilitása), és specifikus maradékanyag-adatok nélkül az injekciótérfogat vagy az injekcióbeadási helyek növelésének a felszívódási sebességre kifejtett hatását nehezen lehet kvantifikálni.

Érdemes megjegyezni, hogy a juh húsról vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő 42 nap számos, a jelen eljárás hatálya alá tartozó készítmény esetében, beleértve a Tylovetin generikus készítményt és a Tylan 200 referencia-készítményt, ahogy azt Franciaországban jóváhagyták. Elviekben a 42 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő a gyógyszer felszabadulási sebességének több mint 250%-os csökkenését tenné lehetővé. Míg ezeket az elvi számításokat tudományos alapon nem támasztják alá adatok, ésszerű azt feltételezni, hogy a 42 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő biztosítaná, hogy a fogyasztók ne legyenek kitéve aggályos maradékanyagoknak, ha az injekciótérfogatot injekcióbeadási helyenként 2,5 ml-re korlátoznák.

Ezért, valamint a korlátozott adatok és a fent említett szempontok tükrében a bizottság úgy ítélte meg, hogy a jelen betérjesztési eljárás hatálya alá eső 50 készítmény közül 49 termék élelmezés-egészségügyi várakozási idejének harmonizálása 42 napra a juhból származó hús és belsőség esetén egy konzervatív megközelítés lenne a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében (vagyis annak biztosítására, hogy az injekcióbeadási helyen a maradékanyagok a tilozin és a hús tekintetében meghatározott MRL (100 µg/kg) alá esnek).

Az 50 kg feletti tömegű juhok esetében a CVMP azt javasolja, hogy a dózist két injekcióbeadási helyre osszák el.

Maradékanyag-kiürülés juh tej esetében

Zárt maradékanyag-kiürülési vizsgálatot nem nyújtottak be anyajuhok esetében. Ugyanakkor két publikusan hozzáférhető vizsgálatot bocsátottak a CVMP rendelkezésére. Az első vizsgálatot 50 mg/ml tilozinnal végezték (Ivatyil 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Cseh Köztársaság)⁶. Ebben a vizsgálatban hét anyajuhot (szlovák merinó) kezeltek intramuszkulárisan 50 mg/ml tilozin bázissal 100 mg/10 ttkg adagban öt egymást követő napon keresztül. A tejmintákat egy nagy teljesítményű folyadék-kromatográfiás módszer segítségével, szilárd fázisú extrakcióval elemezték. A kezelés alatt tilozin maradékanyagokat mutattak ki a tejben, amelyek a tilozin esetében a szarvasmarha tejre vonatkozóan meghatározott MRL (50 µg/kg) alá estek az utolsó adagot követően 36 órával és nem voltak kimutathatók az utolsó adag beadása után 48 órával.

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)*.

Egy másik vizsgálatot végeztek Najdi anyajuhokkal, amelyeket 200 mg/ml tilozinnal (Tylan 200) kezeltek⁷. A vizsgálat célja az volt, hogy értékeljék a kinetikát és a tilozin maradékanyagok csökkenését a tejben és a plazmában laktáló anyajuhok esetében, miután egyszeri intramuszkuláris tilozin injekciót kaptak 10 mg/ttkg adagban. Ugyanakkor az aktuális maradékanyag-koncentrációkat nem adták meg, és a vizsgálatot egyszeri injekcióval végezték, nem pedig ismételt injekciókkal. Így a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy az adatok korlátozott értékűek a jelen betérjesztési eljárás hatályát illetően.

Bár a fent említett maradékanyag-vizsgálatokat rendelkezésre bocsátották, a juhokból származó tej minor élelmiszer cikknek tekinthető, és a juh teje vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő extrapolálható a tehéntejre vonatkozó időből a CVMP minor állatfajoknak és alkalmazásokra/korlátozott piacra szánt állatgyógyászati készítmények biztonságosságára és a maradékanyagokra vonatkozó adatkövetelményekre vonatkozó útmutatásával (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1) összhangban. Ezt a megközelítést javasolták a forgalombahozatali engedély jogosultjai közül néhányan, amelyet a CVMP támogatott.

Ezenfelül a JECFA a 66. ülésén felülvizsgálta a tilozint és összehasonlította a tilozin maradékanyagok kiürülését a tehéntej és a juhtej esetén (JECFA, 2006⁸). Az eredmények azt igazolták, hogy a tilozin maradékanyagok gyorsabban kiürülnek az anyajuhok tejéből, mint a tehéntejből. Két nappal az utolsó adagot követően a tilozin már nem volt kimutatható a juhtejben. Ezért ezek az adatok azt jelzik, hogy a teje vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő 1:1 arányú extrapolációja a tehenekről az anyajuhokra megalapozott.

Tudományos vita

A jelen betérjesztési eljárás hatálya alá 50 készítmény tartozik. Az érintett készítmények közül 49 összetétele nagyon hasonló. Ezen 49 készítménynél a felsorolt segédanyagok a benzil-alkohol és a propilénglikol (ezek koncentrációja minimálisan eltér az egyes termékeknél), valamint kis koncentrációban különböző pH-módosító szerek. A fennmaradó készítmény propilénglikol helyett polietilén-glikol 400-at tartalmaz. Míg ugyanannak a segédanyagnak az eltérő koncentrációiról úgy vélték, hogy nem befolyásolja a maradékanyag-kiürülést az injekció beadási helyéről, a különböző oldószerek hatást fejthetnek ki a gyógyszer viszkozitására, ami ennek következtében érintheti a maradékanyagnak az injekció beadási helyéről való felszívódását. Mivel az injekcióbeadási hely az élelmezés-egészségügyi várakozási időt meghatározó szövet, a maradékanyag-adatok extrapolációja a propilénglikolt tartalmazó termékekről a polietilén-glikol 400-at tartalmazó készítményekre nem megalapozott.

A CVMP rendelkezésére bocsátottak egy helyes laboratóriumi gyakorlat szerinti maradékanyag-vizsgálatot, amelyet juhoknál végeztek, amelyeknek intramuszkulárisan tilozin oldatos injekciót adtak be. Ezt a vizsgálatot a Tylosin/Anafasis készítménnyel végezték, amely segédanyagként benzil-alkoholt és propilénglikolt tartalmaz. Ezért a vizsgálati adatokat a fent említett okokból kifolyólag nem lehetett extrapolálni az egyetlen készítményre, amely segédanyagként polietilén-glikol 400-at tartalmaz (Tilocen, forgalombahozatali engedély jogosultja: A. Nikolakopoulos S.A). Bár számos hiányosságot azonosítottak ebben a vizsgálatban (egész pontosan azt, hogy a kezelt állatok száma (n=3) a VICH GL 48 által előírt szám alatt volt, az állatok nagyon fiatalok voltak (12 kg átlagos testtömeg), valamint az injekcióbeadási helyről történt mintavétel nem tartalmazott a külső gyűrűből származó mintát), az eredmények azt mutatták, hogy az injekcióbeadási hely az élelmezés-egészségügyi várakozási időt meghatározó szövet, és az ezen maradékanyag-vizsgálat eredményeit használták fel az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásához az 50 érintett termék közül 49 esetében.

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

Az utolsó dózis beadását követően 21 nappal az injekció beadási helyén a tilozin vonatkozásában juh hús esetében meghatározott, 100 µg/ttkg-os maradékanyag-határérték (MRL) alatt volt az összes maradékanyag-koncentrációja. Azonban az adathalmazban jelen lévő bizonyos hiányosságok áthidalása érdekében egy kiegészítő 30%-os biztonsági tényezőt tartottak szükségesnek, ami 28 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt eredményezett. Továbbá, mivel a készítmény alkalmazható felnőtt juhoknál, amikor is nagyobb injekció-térfogatra lenne szükség, elvi síkon kiszámították, hogy egy 5 nappal hosszabb (vagyis összesen 33 napos) élelmezés-egészségügyi várakozási idő figyelembe venné a legfeljebb 50 kg testtömegű juhok kezeléséhez szükséges, megnövekedett térfogatot, amelynél a maximális térfogat 2,5 ml. Ugyanakkor az injekció beadási helyén a felszívódás sebessége különböző tényezők összjátékától függ, és specifikus maradékanyag-adatok nélkül az injekciótérfogat vagy az injekcióbeadási helyek növelésének a felszívódási sebességre kifejtett hatását nehezen lehet kvantifikálni.

Megjegyezték, hogy a hús és belseg vonatkozásában jelenleg 42 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt határoztak meg a jelen betérjesztési eljárásban foglalt, számos készítmény esetében. A bizottság úgy ítélte meg, hogy a jelen betérjesztési eljárás hatálya alá eső 50 készítmény közül 49 termék élelmezés-egészségügyi várakozási idejének harmonizálása 42 napra a juhból származó hús és belseg esetén egy konzervatív megközelítés lenne a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében (vagyis, hogy az injekcióbeadási helyen a maradékanyagok a tilozin és a hús tekintetében meghatározott MRL (100 µg/kg) alá esnek), mivel a 42 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő a gyógyszer felszabadulási sebességének több mint 250%-os csökkenését tenne lehetővé, és szavatolná a fogyasztók biztonságát, ha az injekciótérfogatot injekcióbeadási helyenként 2,5 ml-re korlátoznák. Az 50 kg feletti tömegű juhok esetében azonban a CVMP azt javasolja, hogy a dózist két injekcióbeadási helyre osszák el (beadási helyenként a maximális injekciótérfogat 2,5 ml).

A juhtejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározását illetően védett maradékanyag-kiürülési vizsgálatot nem nyújtottak be anyajuhok esetében. Ugyanakkor két publikusan^{9,10} hozzáférhető vizsgálatot bocsátottak a CVMP rendelkezésére. Ezen két közzétett vizsgálat közül az egyikből nem származtak olyan adatok, amelyeket a jelen betérjesztési eljárás keretében fel lehetett volna használni. A másik publikus vizsgálat azt mutatta, hogy a juhtejben található maradékanyagok a tilozin esetében a szarvasmarha tejre vonatkozóan meghatározott MRL (50 µg/kg) alá estek az utolsó adagot követően 36 órával és nem voltak kimutathatók az utolsó adag után 48 órával.

A juhokból származó tej ugyanakkor minor élelmiszer cikknek tekinthető, és a juhtejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő extrapolálható a tehéntejre vonatkozó időből a CVMP minor állatfajoknak és alkalmazásokra/korlátozott piacra szánt állatgyógyászati készítmények biztonságosságára és a maradékanyagokra vonatkozó adatkövetelményekre vonatkozó útmutatásával (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1) összhangban. A referencia-készítmény, a Tylan 200 esetében a juhtejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő 108 óra, és ugyanezen termék esetében a legtöbb tagállamban ez megegyezik a szarvasmarhák által termelt tejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idővel. Ennek következtében a CVMP azt javasolja, hogy az érintett készítmények esetében a tej élelmezés-egészségügyi várakozási idejét 108 órára harmonizálják a fent említett irányelvben leírt megközelítés alapján.

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

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

Felkérték a CVMP-t, hogy vizsgálja meg az összes rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatot a juhok számára intramuszkuláris alkalmazásra szánt, oldatos injekció formájában forgalmazott, tilozint tartalmazó állatgyógyászati készítmények esetében, és tegyen javaslatot az élelmezés-egészségügyi várakozási időkre a kezelt juhokból származó húsról és belsőségre vonatkozóan.

Az előnyök értékelése

Bár a készítmények hatásosságát juhoknál nem vizsgálták célzottan a jelen betérjesztés részeként, az értékelés alatt álló készítményeket hatékonynak tartják fertőzések kezelésében és megelőzésében, beleértve a Gram-pozitív mikroorganizmusok által okozott légzőszervi fertőzéseket, valamint a Gram-pozitív mikroorganizmusok által okozott masztitiszt..

Kockázatértékelés

A jelen betérjesztési eljárásban nem vizsgálták az érintett állatgyógyászati készítmények minőségét, a célállatfajok biztonságát, a fogyasztók biztonságát, valamint a környezeti kockázatot.

Kockázatot azonosítottak a juhok (hús és belsőség, valamint tej) esetében jóváhagyott élelmezés-egészségügyi várakozási idők hosszát illetően, amely egyes termékek esetében nem feltétlenül elégséges ahhoz, hogy a tilozin maradékanyagai az összes ehető szövetre vonatkozóan jóváhagyott MRL alá csökkenjenek az élelmezés-egészségügyi várakozási idő végére, ezáltal ez kockázatot jelent az ilyen készítményekkel kezelt juhokból származó húst, belsőséget és tejet fogyasztó személyek számára.

A juh szövetekkel végzett, védett maradékanyag-kiürülési vizsgálat alapján 42 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt lehetett levezetni a juh hús és belsőség esetében 49 érintett készítmény tekintetében. Extrapolálták az adatokat az érintett készítmények segédanyag összetétele alapján.

Juhtej esetében a szakirodalmi adatok azt mutatták, hogy a tilozin maradékanyagok kiürülése a juhtejből gyorsabb, mint a tehéntejből. A CVMP minor állatfajoknak és alkalmazásokra/korlátozott piacra szánt állatgyógyászati készítmények biztonságosságára és a maradékanyagokra vonatkozó adatkövetelményekre vonatkozó útmutatásának (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1) megfelelően a szarvasmarha tejre vonatkozó, 108 órás élelmezés-egészségügyi várakozási időt határozták meg a juhtejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időként is.

A segédanyagként polietilén-glikol 400-at tartalmazó készítmény esetében (Tilocen, forgalombahozatali engedély jogosultja: A. Nikolakopoulos S.A) nem álltak rendelkezésre megfelelő maradékanyag-kiürülési adatok a juh húsról, belsőségre és tejről vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásához.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

A tilozint tartalmazó készítményekkel kezelt állatokból származó élelmiszereket és élelmiszerkészítményeket fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében az Európai Bizottság meghatározta a tilozinra vonatkozó MRL értéket a juhok ehető szöveiben. Annak érdekében, hogy a tilozin eredetű maradékanyagok az MRL alá csökkenjenek, elégséges időnek kell eltelnie a kezelés és a levágás között.

A bizottság úgy ítélte meg, hogy a benzil-alkoholt és propilén-glikolt tartalmazó 49 készítmény esetében a koncentrációk különbségei nem eredményeznek eltérő abszorpciók sebességet az injekció beadási helyéről. Ugyanakkor, mivel az injekció beadási helye az élelmezés-egészségügyi várakozási időt meghatározó szövet, a polietilén-glikol 400-at tartalmazó készítmény (Tilocen, forgalombahozatali

engedély jogosultja: A. Nikolakopoulos S.A) esetében és ezen segédanyagnak a készítmény viszkózitására kifejtett hatásának fényében nem zárható ki, hogy az injekció beadási helyéről az abszorpció sebessége eltérő. Ezáltal az extrapoláció nem megalapozott.

A forgalombahozatali engedély jelen eljárásban érintett jogosultjainak egyike egy, a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatot nyújtott be, és bár a vizsgálati elrendezésben számos hiányosságot azonosítottak, az adatok lehetővé tették azt a javaslatot, hogy a húsról és belsősegre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő 42 nap legyen az 50 érintett készítmény közül 49 esetében, vagyis azoknál az 50 mg/ml és 200 mg/ml tilozint tartalmazó, juhoknál intramuszkulárisan alkalmazandó, oldatos injekcióknál, amelyek benzil-alkoholt és propilén-glikolt tartalmaznak segédanyagként.

A szakirodalmi adatok azt jelezték, hogy a juhtejből a maradékanyagok kiürülése gyorsabban zajlik, mint a tehéntejből. A juhokból származó tej minor élelmiszer cikknek tekinthető, és a CVMP minor állatfajoknak és alkalmazásokra/korlátozott piacra szánt állatgyógyászati készítmények biztonságosságára és a maradékanyagokra vonatkozó adatkövetelményekre vonatkozó útmutatásával (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1) összhangban az extrapoláció elvégezhető a tehéntejre. Ezen megközelítés alapján a juhtej esetében az élelmezés-egészségügyi várakozási idő 108 órában határozható meg.

A CVMP további kockázatsökkentő intézkedésként mérlegelte a maximális injekciótérfogat 2,5 ml-re történő csökkentését 50 kg vagy annál kisebb testtömegű juhok esetében. Az 50 kg feletti testtömegű juhok esetében a CVMP azt javasolja, hogy a dózist két injekcióbeadási helyre osszák el.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

A betérjesztés indoklásának és a rendelkezésre álló adatok vizsgálatát követően a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az 50 készítmény közül 49 esetében – ezek azok, amelyek segédanyagként benzil-alkoholt és propilén-glikolt tartalmaznak – a kezelt juhokból származó hús és belsőség vonatkozásában az élelmezés-egészségügyi várakozási időt 42 napra, a kezelt juhokból származó tejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időt pedig 108 órára kell módosítani a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében.

Ezen 49 érintett állatgyógyászati készítmény esetében az átfogó előny-kockázat profil pozitív marad a kísérőiratok javasolt módosítása mellett (lásd III. melléklet).

A célállatfajként juhok számára oldatos injekció formájában forgalmazott, tilozint és polietilén-glikol 400-at tartalmazó Tilocen készítmény esetében (forgalombahozatali engedély jogosultja: A. Nikolakopoulos S.A) nem álltak rendelkezésre adatok, amelyeket fel lehetett volna használni egy olyan, megfelelő élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásához, amely biztosítaná, hogy a kezelés után 42 nappal a maradékanyagok a juhok esetében a tilozin vonatkozásában meghatározott MRL alá csökkennek.

Ezért a bizottság úgy ítélte meg, hogy a célállatfajként juhok számára oldatos injekció formájában forgalmazott, tilozint és polietilén-glikol 400-at tartalmazó Tilocen állatgyógyászati készítmény (forgalombahozatali engedély jogosultja: A. Nikolakopoulos S.A) előny-kockázat profilja nem kedvező a juhokra vonatkozó, megfelelő maradékanyag-kiürülési adatok hiányában, amelyek alátámasztanák a 42 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt a juh hús és belsőség esetében, valamint a 108 órás élelmezés-egészségügyi várakozási időt a juhtej esetében. Ezért a bizottság ezen készítmény esetén a meglévő forgalombahozatali engedélyek módosítását javasolja, hogy töröljék a juh célállatfajra történő hivatkozásokat.

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóit, a címkeszövegeket és a használati utasításokat érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A benyújtott adatok alapján az érintett készítmények közül 49 összetétele nagyon hasonló. Ezen 49 készítménynél a felsorolt segédanyagok a benzil-alkohol és a propilén-glikol, valamint kis koncentrációban különböző pH-módosító szerek. Úgy ítélték meg, hogy a benzil-alkohol és a propilén-glikol, valamint a pH-módosító szerek eltérő koncentrációi nincsenek hatással a maradékanyagnak az injekció beadási helyéről való felszívódására. Csupán egyetlen érintett készítmény (Tilocen, forgalombahozatali engedély jogosultja: A. Nikolakopoulos S.A) esetében használták a propilén-glikol helyét a polietilén-glikol 400 nevű oldószert. Mivel a propilén-glikol és a polietilén-glikol 400 viszkozitása eltérő, nem zárható ki ennek jelentős hatása a felszívódásra és a maradékanyagnak az az injekció beadási helyéről való kiürülésére, és ezzel együtt az élelmezés-egészségügyi várakozási időre.
- Benyújtottak egy helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő maradékanyag-vizsgálatot, amelyben a tilozin oldatos injekciót intramuszkulárisan adták be juhoknak, és amely alapján meg lehetett határozni az élelmezés-egészségügyi várakozási időt a kezelt juhokból származó hús és belsőség esetében 49 érintett termék esetén, vagyis azoknál, amelyek segédanyagként benzil-alkoholt és propilén-glikolt tartalmaznak. Ezt az élelmezés-egészségügyi várakozási időt megfelelőnek és a fogyasztók szempontjából biztonságosnak tartották az injekciótérfogat korlátozása mellett.
- Egy érintett készítmény, a célállatfajként juhok számára oldatos injekció formájában forgalmazott, tilozint és segédanyagként polietilén-glikol 400-at tartalmazó Tilocen (forgalombahozatali engedély jogosultja: A. Nikolakopoulos S.A) esetében nem bocsátottak rendelkezésre megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatot, amelynek az eredményeit extrapolálni lehetett volna.
- A juhokból származó tej minor élelmiszer cikk, és a juhtejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő extrapolálható a tehéntej idejéből. Ezenfelül a nyilvánosan hozzáférhető adatok azt mutatták, hogy a juhtejből a maradékanyagok gyorsabban kiürülnek, mint a tehéntejből, és nem mutathatók ki az utolsó terápiás adag beadása után 48 órával.
- A rendelkezésre álló adatok alapján a CVMP úgy vélte, hogy a kezelt juhokból származó húsról és belsőségre, valamint tejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időket módosítani kell a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében az I. mellékletben felsorolt, összes érintett állatgyógyászati készítmény esetében, kivéve a Tilocen-t (forgalombahozatali engedély jogosultja: A. Nikolakopoulos S.A).
- A rendelkezésre álló adatok alapján a CVMP úgy ítélte meg, hogy a kezelt juhokból származó húsról és belsőségre, valamint tejre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási időt az I. mellékletben felsorolt Tilocen (forgalombahozatali engedély jogosultja: A. Nikolakopoulos S.A) esetében nem lehet meghatározni.

A CVMP a juhok számára intramuszkuláris alkalmazásra szánt oldatos injekció formájában forgalmazott, tilozint tartalmazó állatgyógyászati készítmények forgalombahozatali engedélyeinek módosítását javasolta az állatgyógyászati készítmények jellemzői összefoglalójának, a címkeszövegeknek és a használati utasításoknak a terméktájékoztatóval összhangban ajánlott, a III. mellékletben leírtak szerinti módosítása céljából.

III. melléklet

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás érintett részeinek módosításai

A. Az I. mellékletben szereplő Tilocen esetében (forgalombahozatali engedély jogosultja: Nikolakopoulos S.A)

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalójából, a címkeszövegből és a használati utasításból minden hivatkozást törölni kell a juh célállatfajra vonatkozóan.

B. Az I. mellékletben felsorolt összes többi készítmény esetében

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Az 50 kg feletti testtömegű juhok esetében az injekciót két különböző helyen kell beadni (maximálisan 2,5 ml injekciótérfogot beadási helyenként).

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Juh:

Hús és belsőség: 42 nap.

Tej: 108 óra

Címkeszöveg

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Juh:

Hús és belsőség: 42 nap.

Tej: 108 óra

Betegtájékoztató

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Az 50 kg feletti testtömegű juhok esetében az injekciót két különböző helyen kell beadni (maximálisan 2,5 ml injekciótérfogot beadási helyenként).

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Juh:

Hús és belsőség: 42 nap.

Tej: 108 óra