

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, pareiškėjų ir registruotojų valstybėse narėse sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Airija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Airija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Airija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Austrija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis.
Austrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, šunys, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Austrija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Bulgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Bulgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tilozino bazė	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Katės, galvijai, šunys, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Bulgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, šunys, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Bulgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tilozino bazė	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Katės, galvijai, šunys, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Bulgarija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Danija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Danija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Danija	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle	Tiljet	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
	Denmark						
Estija	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Estija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Graikija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Graikija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tilozino tartratas	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Graikija	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Graikija	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tilozino tartratas	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Avys: leisti į raumenis
Graikija	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tilozino tartratas	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Avys: leisti į raumenis
Ispanija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis

ES / EEE valstybē narē	Pareiškējas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
	Belgium	BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO					
Ispanija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilozino bazē	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulēs, avys	Avys: leisti ģ raumenis
Ispanija	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Tilozino bazē	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulēs, avys	Avys: leisti ģ raumenis
Italija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozino bazē	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulēs, avys	Avys: leisti ģ raumenis
Italija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozino bazē	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulēs, avys	Avys: leisti ģ raumenis
Latvija	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Pūūnsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tilozino bazē	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulēs, avys	Avys: leisti ģ raumenis
Latvija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozino bazē	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulēs, avys	Avys: leisti ģ raumenis
Lenkija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tilozino bazē	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulēs, avys	Avys: leisti ģ raumenis
Lenkija	Huvepharma NV	Pharmasin	Tilozino bazē	200	Injekcinis	Galvijai,	Avys:

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium			mg/ml	tirpalas	ožkos, kiaulės, avys	leisti į raumenis
Lenkija	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a Warszawa 03-715 Poland	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Lietuva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katėms	Tilozino bazė	50 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Katės, galvijai, šunys, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Lietuva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams, avims ir ožkoms	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Portugalija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Portugalija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Prancūzija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Prancūzija	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Avys	Avys: leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
	Dublin 24 Ireland						
Prancūzija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Prancūzija	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Avys	Avys: leisti į raumenis
Prancūzija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Rumunija	S.C. Pasteur - Filiala Filipesti Str. Principala, nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tilozino tartratas	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Avys	Avys: leisti į raumenis
Rumunija	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tilozino tartratas	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Avys	Avys: leisti į raumenis
Rumunija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Rumunija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera	Tylmasin 200 mg/ml	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
	Bulgaria						
Vengrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Vengrija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Vokietija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Vokietija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis
Vokietija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozino bazė	200 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, ožkos, kiaulės, avys	Avys: leisti į raumenis

II priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti veterinarinio vaisto
aprašus, ženklinimą ir informacinius lapelius**

Avims skirtų injekcinio tirpalo formos veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra tilozino (žr. I priedą), mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Tilozinas yra makrolidų grupės antibiotikas, kurį gamina aktinobakterijos *Streptomyces fradiae*. Šis vaistas veikia daugiausia gramteigiamas bakterijas ir mikoplazmas. Jis neveiksmingas gydant enterobakterijų sukeltas infekcijas. Tilozinas ir jo fosfato bei tartrato druskos naudojamos gaminant veterinarinius vaistus, kuriais gydomos jiems jautrių organizmų sukeltos ligos. Šis vaistas gali būti naudojamas peroraliniu arba parenteriniu būdu. Tiek žmonių medicinoje, tiek veterinarijoje makrolidai priskiriami prie itin svarbių antimikrobinų medžiagų, tačiau žmonių medicinoje tilozinas nenaudojamas.

Paraiška pateikta vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalimi, t. y. pateikta paraiška gauti generinio veterinarinio vaisto Tylojectin, kurio viename mililitre yra 200 mg tilozino, registracijos pažymėjimą pagal decentralizuotą procedūrą, kurioje Prancūzija dalyvavo kaip referencinė valstybė narė (FR/V/0323/001/DC). Referencinis vaistas yra Tylan 200 injekcinis tirpalas, kuris įregistruotas įvairiose valstybėse narėse.

Paraiška dėl generinio vaisto (Tylojectin) buvo susijusi su paskirties gyvūnų rūšimis galvijais, kiaulėmis, avimis ir ožkomis, o tai atitinka Prancūzijoje įregistruoto referencinio vaisto (Tylan 200) paskirties gyvūnų rūšis. Tačiau kai kuriose valstybėse narėse, įskaitant Nyderlandus, šis referencinis vaistas neįregistruotas pagal avių gydymo indikaciją.

Paraiškoje dėl generinio vaisto Tylojectin pasiūlyta avių skerdienai taikytina išlauka buvo 42 paros, atsižvelgiant į Prancūzijoje įregistruotą referencinį vaistą Tylan 200.

Atsižvelgiant į informaciją apie referencinį vaistą (Tylan 200), kurią pateikė referencinė valstybė narė Prancūzija, tapo aišku, kad avims taikytina išlauka apskaičiuota remiantis galvijams taikytinos 28 parų išlaikos ekstrapoliacija. Konkrečių duomenų apie vaistų liekanų mažėjimą paskirties gyvūnų rūšies avių audiniuose nesurinkta.

Vadovaujantis šiuo metu galiojančiais teisės aktais ir atitinkamomis gairėmis, visų pagrindinių maistinių gyvūnų rūšių atveju didžiausia leidžiama liekanų koncentracija ir išlauka turi būti nustatomos remiantis liekanų mažėjimo tam tikros rūšies gyvūno audiniuose tyrimų duomenimis. Avys (skerdiena) laikomos viena iš pagrindinių maistinių gyvūnų rūšių. Remiantis Veterinarinių vaistų komiteto (CVMP) gairėmis dėl su retesniai naudojimui ar retesnėms rūšims (angl. MUMS) / nedidelei rinkai skirtų veterinarinių vaistų saugumu ir liekanomis susijusiems duomenims keliamų reikalavimų) (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)¹, vienoms rūšims taikytinus išlaikos laikotarpius galima ekstrapoliuoti kitoms gyvūnų rūšims, bet galima ekstrapoliuoti tik pagrindinių rūšių duomenis ir tik retesnėms rūšims.

Nesant liekanų mažėjimo vienos iš pagrindinių gyvūnų rūšių – avių – audiniuose tyrimų duomenų, Nyderlandai laikėsi nuomonės, kad avims numatyta referencinio vaisto (Tylan 200) išlauka nepakankamai pagrįsta. Taigi neaišku, ar avims numatyta referencinio vaisto išlauka yra tinkama.

Atkreiptas dėmesys į tai, kad ES valstybėse narėse patvirtinti skirtingi avims (jų pienui, skerdienai ir subproduktams) taikytini avims skirti injekcinio tirpalo forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių

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

sudėtyje yra tilozino, išlaukos laikotarpiai, pvz., avių skerdienai ir subproduktams – nuo 8 iki 42 parų, avių pienui – nuo 4 iki 7 parų. Todėl Nyderlandai nusprendė, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą Sąjungoje, būtina šį klausimą perduoti CVMP, ir paprašė šio komiteto peržiūrėti visus turimus liekanų mažėjimo tyrimų duomenis bei rekomenduoti avims (skerdienai, subproduktams ir pienui) taikytinus išlaukos laikotarpius.

2. Turimų duomenų aptarimas

Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Buvo gauta informacija apie susijusių vaistų ($n=50$) sudėtį. Trijuose iš šių vaistų tilozino koncentracija yra 50 mg/m, kituose 47 produktuose – 200 mg/ml.

Nepaisant tilozino stiprumo, 49 susijusių vaistų sudėtis labai panaši. Šių 49 vaistų pagalbinių medžiagų sąrašė nurodytas benzilo alkoholis ir propilenglikolis (jų koncentracija skirtinguose vaistuose šiek tiek skiriasi), taip pat įvairios nedidelės koncentracijos medžiagos pH koreguoti. Daugumos iš šių 49 vaistų veiklioji medžiaga yra tilozino bazė ir tik penkiuose vaistuose yra tilozino tartrato. Nuspręsta, kad skirtingų cheminių formų veiklioji medžiaga, tilozino bazė ir tartratas, veikia panašiai (FAO, 2006²) ir kadangi tilozinas yra silpna bazė, kurios rūgšties disociacijos konstanta ($a\text{ pK}_a$) lygi 7,73, fiziologinėmis sąlygomis (t. y. esant 7,4 pH) turėtų įvykti jonizacija ir susidaryti druskos. Taigi manoma, kad cheminė forma neturi įtakos liekanų absorbcijai iš audinių (įskaitant injekcijos vietą). Nuspręsta, kad benzilo alkoholio ir propilenglikolio bei pH koregavimo medžiagų koncentracija taip pat neturi poveikio liekanų absorbcijai iš audinių ir injekcijos vietos.

Viename vaiste (Tilocen) vietoj propilenglikolio naudotas tirpiklis polietilenglikolis 400. Nors laikyta, kad nedideli tų pačių pagalbinių medžiagų koncentracijos skirtumai neturi poveikio liekanų mažėjimui, naudojant skirtingus tirpiklius, gali skirtis preparatų klampumas, o tai gali turėti įtakos vaisto absorbcijai. Iš tiesų, remiantis paskelbtais duomenimis, vaisto absorbcijos greitis injekcijos vietoje yra priešingai proporcingas vaisto klampumui, t. y. kuo didesnis vaisto klampumas, tuo lėtesnė jo absorbcija (Kakemi *et al.*, 1972³). Atsižvelgiant į tai, kad propilenglikolis ir polietilenglikolis 400 yra skirtingo klampumo, negalima atmesti galimybės, kad tai gali turėti reikšmingą poveikį tilozino injekcinių tirpalų su šiomis skirtingomis pagalbinėmis medžiagomis absorbcijai ir jų liekanų mažėjimui, o kartu – jiems taikytiniems išlaukos laikotarpiams;

Liekanų mažėjimas avių skerdienoje ir subproduktuose

Dviejų liekanų mažėjimo tyrimų duomenis pateikė du iš su šia procedūra susijusių registruotojų. Vieno iš šių tyrimų rezultatų nebuvo galima naudoti, nes jame nebuvo pateikta duomenų apie liekanų koncentraciją injekcijos vietoje. Kitas pateiktas tyrimas buvo geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimus atitinkantis tilozino injekcinio tirpalo liekanų mažėjimo tyrimas, atliktas su avimis, kurioms šis vaistas buvo švirkščiamas į raumenis. Šis tyrimas buvo atliekamas naudojant vaistą Tylosin (Anafasis), kuriame yra pagalbinių medžiagų benzilo alkoholio ir propilenglikolio. Remiantis šiuo tyrimu patvirtinta, kad injekcijos vieta yra tas audinys, pagal kurio tyrimų duomenis turėtų būti nustatoma išlauka. Remiantis šio tyrimo duomenimis nebuvo galima ekstrapoliuoti išlaukos vieninteliam vaistui, kuriame yra pagalbinės medžiagos polietilenglikolio 400 (Tilocen, registruotojas – A. Nikolakopoulos S.A), nes, kaip minėta ankstesnėje dalyje, negalima atmesti galimybės, kad skiriasi šių vaistų liekanų

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.

absorbicija iš injekcijos vietos (t. y. atsižvelgiant į vaistų su skirtingomis pagalbinėmis medžiagomis klampumo skirtumus).

Šio liekanų mažėjimo tyrimo rezultatai naudoti nustatant kitų 49 iš 50 susijusių vaistų, t. y. visų tų vaistų, kurie pagal pagalbinių medžiagų kokybines savybes laikomi panašiais, išlaukos laikotarpius.

Šis liekanų mažėjimo tyrimas buvo atliekamas su avimis, kurioms kas 12 valandų 3 dienas iš eilės vaistas buvo švirkščiamas po 10 mg/kg kūno svorio (KS). Tilozino koncentracija (raumeniniame, riebaliniame, kepenų, inkstų ir injekcijos vietos) audiniuose buvo matuojama praėjus 3-ims, 7-ioms, 10-iai ir 21-ai dienai po gydymo, taikant patvirtintą efektyviosios skysčių chromatografijos (angl. HPLC) metodą. Rekomenduojama Tylosin (Anafasis) dozė yra 10 mg/kg KS, o rekomenduojama gydymo trukmė – 3–5 dienos, nors daugumos vaistų atveju rekomenduojamas tik 3 dienų gydymas. Kadangi šio tyrimo metu vaistas buvo švirkščiamas gyvūnams du kartus per parą, o ne vieną kartą, kaip paprastai rekomenduojama, galima laikyti, kad tyrimo modelis atitinka blogiausio atvejo scenarijų. Vis dėlto, buvo nustatyta kitų šio tyrimo trūkumų, t. y. gydomų gyvūnų skaičius ($n=3$) buvo mažesnis, nei reikalaujama pagal Tarptautinio bendradarbiavimo dėl veterinarinių vaistų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo programos (VICH) gairę Nr. GL 48⁴, gyvūnai buvo labai jauni (vidutinis KS – 12 kg), be to, imant mėginius iš injekcijos vietos, nepaimtas mėginys iš išorinio žiedo.

Naudojant rekomenduojamą EMA statistikos programinę įrangą (WT 1.4) atlikus duomenų apie liekanų mažėjimą injekcijos vietoje analizę, prieita prie išvados, kad įvykdyti ne visi statistiniams duomenims keliami reikalavimai (t. y. neatlikta analizė pagal F-kriterijų). Dėl šios priežasties išlauka nustatyta taikant alternatyvų metodą, vadovaujantis CVMP pranešimu dėl rekomendacijų dėl išlaukos laikotarpių suderinimo metodo (EMA/CVMP/036/95)⁵. Praėjus 21-ai dienai po paskutinės dozės suleidimo, liekanų koncentracija visuose injekcijos vietos mėginiuose buvo mažesnė už nustatytą didžiausią leidžiamąją tilozino liekanų koncentraciją (DLLK) avių skerdienoje – 100 µg/kg. Nuspręsta, kad, atsižvelgiant į nedidelį gydytų gyvūnų skaičių ($n=3$), taip pat į jų svorį (vidutinis KS – 12 kg) ir dėl to nedidelį injekcinio tirpalo kiekį, kurį teko suleisti gydant šiuos tris ėriukus (0,6 ml), taip pat atsižvelgiant į tai, kad nebuvo atlikta mėginių iš skirtingų injekcijos vietos žiedų analizė, būtina taikyti papildomą 30 proc. saugumo koeficientą, todėl buvo apskaičiuota 28 parų išlauka.

Atkreipiamas dėmesys į tai, kad šiuo vaistu galima gydyti suaugusias avis ir kad gydant suaugusias avis reikėtų švirkšti didesnę injekcinio tirpalo kiekį. Kadangi išlauka nustatyta atsižvelgiant į tai, kad injekcijos vietos audiniuose lieka tam tikras vaisto kiekis ir į tai, kad sušvirkštus didesnę injekcinio tirpalo kiekį, injekcijos vietos audiniuose lokaliai gali likti daugiau vaisto, suaugusioms avims, kurioms į raumenis švirkštas tilozinas, reikėtų taikyti ilgesnę išlauką. Kadangi pagal šiuo metu galiojančius standartus liekanų mažėjimo tyrimai turėtų būti atliekami su gyvūnais, kurie atitinka paskirties gyvūnų rūšies populiaciją, šios kreipimosi procedūros metu nebuvo galimybės gauti tokių duomenų. Taigi, vienas iš būdų išspręsti tyrimų su suaugusiomis avimis duomenų trūkumo klausimą būtų apriboti švirkščiamo tirpalo kiekį iki tokio kiekio, kuris buvo švirkščiamas atliekant Tylson (Anafasis) liekanų mažėjimo tyrimą (t. y. iki 0,6 ml). Vis dėlto, kadangi apribojus švirkščiamo tirpalo kiekį, vieną vaisto dozę suaugusiam gyvūnui tektų sušvirkšti per 8–10 kartų, toks variantas laikomas netinkamu tiek dėl praktinių, tiek dėl gyvūnų gerovės sumetimų.

Remiantis turimais liekanų mažėjimo tyrimų duomenimis, gydant 50 kg svorio avį reikėtų sušvirkšti 2,5 ml injekcinio tirpalo. Tai reiškia, kad injekcijos vietoje būtų maždaug 4 kartus daugiau tilozino liekanų, nei sušvirkštus 0,6 ml pateikto liekanų mažėjimo tyrimo metu. Remiantis atliktu liekanų mažėjimo tyrimu nustatyta tilozino pusėjimo trukmė ($T_{1/2}$) injekcijos vietoje yra maždaug dvi paros.

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](#)

Teoriškai, jeigu sušvirkštus didesnį injekcinio tirpalo kiekį, jis būtų absorbuojamas taip pat greitai, kaip sušvirkštus 0,6 ml injekcinio tirpalo, išlauką reikėtų pailginti maždaug 5 paromis, t. y. iki iš viso 33 parų (21 para plius 30 proc. saugumo laikotarpis ir dar 5 paros). Vis dėlto, tyrimų ataskaitose teigiama, kad vaisto absorbcijos iš injekcijos vietos greitis priklauso nuo keleto veiksnių (pvz., sušvirkšto injekcinio tirpalo kiekio, pagalbinių medžiagų, veikliosios medžiagos lipofiliškumo) ir, nesant konkrečių liekanų mažėjimo tyrimo duomenų, sunku kiekybiškai įvertinti, kokią įtaką absorbcijos greičiui turėtų didesnis sušvirkšto injekcinio tirpalo kiekis arba injekcijos vietų skaičius.

Vertėtų atkreipti dėmesį į tai, kad daugelio vaistų, kurie įtraukti į šią procedūrą, įskaitant generinį vaistą Tylovecin ir Prancūzijoje įregistruotą referencinį produktą Tylan 200, atveju avių skerdienai taikytina išlauka yra 42 paros. Teoriškai, 42 parų išlaukos pakaktų, jeigu atpalaidavimo greitis sumažėtų daugiau nei 250 proc. Nors šie teoriniai skaičiavimai nėra moksliškai pagrįsti atitinkamais duomenimis, pagrįsta daryti prielaidą, kad, jeigu švirkščiamo tirpalo kiekis būtų apribotas iki 2,5 ml vienoje injekcijos vietoje, 42 parų išlauka užtikrintų, kad į vartotojų organizmą nepatektų susirūpinimą keliantis vaisto liekanų kiekis.

Dėl šios priežasties ir atsižvelgdamas į negausius duomenis bei pirmiau minėtus aspektus, komitetas nusprendė, kad siekiant konservatyviu būdu užtikrinti vartotojų saugumą (t. y. užtikrinti, kad liekanų koncentracija injekcijos vietoje būtų mažesnė už nustatytą tilozino DLLK skerdienoje (100 µg/kg)), reikėtų suderinti 49 iš 50 su šia kreipimosi procedūra susijusių vaistų išlaukos laikotarpius, avių skerdienai ir subproduktams nustatant 42 parų išlauką.

Daugiau kaip 50 kg sveriančioms avims švirkščiamą dozę CVMP rekomenduoja padalyti į dvi dalis ir sušvirkšti dviejose injekcijos vietose.

Liekanų mažėjimas avių piene

Nepateikta nė vieno registruotojo bendrovės su avių patelėmis atlikto liekanų mažėjimo tyrimo. Tačiau CVMP pateikti du viešai prieinami tyrimai. Pirmasis tyrimas atliktas naudojant 50 mg/ml koncentracijos tilozino preparatą (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Čekija)⁶. Atliekant šį tyrimą septynioms avių patelėms (Slovakijos merinosams) penkias dienas iš eilės į raumenis po 100 mg/10 kg KS buvo švirkščiamas 50 mg/ml koncentracijos tilozino bazės preparatas. Pieno mėginiai buvo analizuojami naudojant efektyviają skysčių chromatografiją su kietafaziu ekstrahavimu. Tilozino liekanų rasta piene gydymo laikotarpiu; praėjus 36 valandoms po paskutinės injekcijos, jų koncentracija buvo mažesnė už nustatytą tilozino DLLK galvijų piene (50 µg/kg), o praėjus 48 valandoms po paskutinės dozės suleidimo, vaisto liekanų piene nerasta.

Antrasis tyrimas buvo atliekamas su Najdi veislės avių patelėmis, naudojant 200 mg/ml koncentracijos tilozino preparatą (Tylan 200)⁷. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti tilozino kinetiką ir liekanų mažėjimą laktuojančių avių piene ir plazmoje po vienos tilozino 10 mg/kg KS dozės injekcijos į raumenis. Tačiau faktinė liekanų koncentracija nebuvo nurodyta ir tyrimo metu avims buvo atliekama po vieną, o ne po kelias injekcijas. Taigi, komitetas priėjo prie išvados, kad šie duomenys nėra labai vertingi šios kreipimosi procedūros atveju.

Nors buvo pateikti minėti liekanų mažėjimo tyrimai, avių pienas laikomas vadinamąja retesne maisto preke ir pagal CVMP gaires dėl su retesniame naudojimui ar retesnėms rūšims / nedidelei rinkai skirtų veterinarinių vaistų saugumu ir liekanomis susijusiems duomenims keliamų reikalavimų) (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) avių pienui galima ekstrapoliuoti karvių pienui nustatytus išlaukos laikotarpius. Šiuo požiūriu pasiūlė vadovautis kai kurie susiję registruotojai ir CVMP tam pritarė.

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

Be to, Jungtinio Maisto ir žemės ūkio organizacijos (FAO) ir Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) maisto priedų komiteto (JECFA) 66-ajame posėdyje buvo peržiūrėtas tilozinas ir palygintas jo liekanų mažėjimas karvių ir avių piene (JECFA, 2006⁸). Iš peržiūros rezultatų matyti, kad tilozino liekanų koncentracija avių piene mažėja sparčiau nei karvių piene. Praėjus dviem paroms po paskutinės dozės suleidimo, tilozino neberasta avių piene. Taigi šie duomenys patvirtina, kad karvių pienui nustatytą išlauką galima pagrįstai ekstrapoliuoti avių pienui santykiu 1:1.

Aptarimas

Su šia kreipimosi procedūra susiję 50 vaistų. 49 iš šių susijusių vaistų sudėtis labai panaši. Šių 49 vaistų pagalbinių medžiagų sąrašė nurodytas benzilo alkoholis ir propilenglikolis (jų koncentracija skirtinguose vaistuose šie tiek skiriasi), taip pat įvairios nedidelės koncentracijos medžiagos pH koreguoti. Likusio vaisto sudėtyje vietoj propilenglikolio yra polietilenglikolio 400. Nors laikyta, kad nedideli tų pačių pagalbinių medžiagų koncentracijos skirtumai neturi poveikio liekanų mažėjimui injekcijos vietoje, naudojant skirtingus tirpiklius, gali skirtis preparatų klampumas, o tai gali turėti įtakos vaisto absorbcijai iš injekcijos vietos. Atsižvelgiant į tai, kad injekcijos vieta yra tas audinys, pagal kurio tyrimų duomenis turėtų būti nustatoma išlauka, negalima pagrįsti vaistų, kuriuose yra propilenglikolio, liekanų mažėjimo duomenų ekstrapoliacijos vaistams, kuriuose yra polietilenglikolio 400.

CVMP buvo pateiktas su avimis atliktas GLP reikalavimus atitinkantis į raumenis švirkščiamo tilozino injekcinio tirpalo liekanų mažėjimo tyrimas. Šis tyrimas buvo atliekamas naudojant vaistą Tylosin (Anafasis), kuriame yra pagalbinių medžiagų benzilo alkoholio ir propilenglikolio. Taigi dėl minėtos priežasties šio tyrimo duomenų nebuvo galima ekstrapoliuoti vieninteliam vaistui, kuriame yra pagalbinės medžiagos polietilenglikolio 400 (Tilocen, registruotojas – A. Nikolakopoulos S.A). Nors buvo nustatyta keletas šio tyrimo trūkumų (t. y. gydomų gyvūnų skaičius (n=3) buvo mažesnis, nei reikalaujama pagal VICH gairę Nr. GL 48, gyvūnai buvo labai jauni (vidutinis KS – 12 kg)), be to, imant mėginius iš injekcijos vietos, nepaimtas mėginys iš išorinio žiedo), tyrimo rezultatai patvirtino, kad injekcijos vieta yra tas audinys, pagal kurio tyrimo duomenis turėtų būti nustatoma išlauka, ir šio liekanų mažėjimo tyrimo rezultatai buvo naudojami nustatant 49 iš 50 susijusių vaistų išlaukos laikotarpius.

Praėjus 21-ai dienai po paskutinės dozės suleidimo, liekanų koncentracija visuose injekcijos vietos mėginiuose buvo mažesnė už nustatytą DLLK avių skerdienoje – 100 µg/kg. Vis dėlto, siekiant pašalinti tam tikrus duomenų aibės trūkumus, nuspręsta, kad būtina taikyti papildomą 30 proc. saugumo koeficientą, todėl buvo apskaičiuota 28 parų išlauka. Be to, kadangi šiuo vaistu galima gydyti suaugusias avis ir tokiu atveju gyvūnams reikėtų sušvirkšti didesnę injekcinio tirpalo kiekį, teoriškai apskaičiuota, kad taikant 5 paromis ilgesnę išlauką (t. y. iš viso 33 parų išlauką), būtų atsižvelgta į didesnę injekcinio tirpalo kiekį, kurį reikia sušvirkšti gydant iki 50 kg sveriančias avis, vienoje injekcijos vietoje suleidžiant ne daugiau kaip 2,5 ml injekcinio tirpalo. Vis dėlto, vaisto absorbcijos iš injekcijos vietos greitis priklauso nuo keleto veiksnių ir, nesant konkrečių liekanų mažėjimo tyrimo duomenų, sunku kiekybiškai įvertinti, kokią įtaką absorbcijos greičiui turėtų didesnis sušvirkšto injekcinio tirpalo kiekis arba injekcijos vietų skaičius.

Atkreipiamas dėmesys į tai, kad keliems iš vaistų, kurie įtraukti į šią kreipimosi procedūrą, nustatyta skerdienai ir subproduktams taikytina 42 parų išlauka. Komitetas laikėsi nuomonės, kad siekiant konservatyviu būdu užtikrinti vartotojų saugumą (t. y. užtikrinti, kad liekanų koncentracija injekcijos vietoje būtų mažesnė už nustatytą tilozino DLLK skerdienoje (100 µg/kg)), reikėtų suderinti 49 iš 50 su šia kreipimosi procedūra susijusių vaistų išlaukos laikotarpius, avių skerdienai ir subproduktams nustatant 42 parų išlauką, kadangi 42 parų išlaukos pakaktų, jeigu atpalaidavimo greitis sumažėtų daugiau nei 250 proc. ir tokia išlauka užtikrintų vartotojų saugumą, jeigu švirkščiamo tirpalo kiekis

⁸ http://www.fao.org/tempref/AG/agn/food/tylosin_2006.pdf

būtų apribotas iki 2,5 ml vienoje injekcijos vietoje. Vis dėlto, daugiau kaip 50 kg sveriančioms avims švirkščiamą dozę CVMP rekomenduoja padalyti į dvi dalis ir sušvirkšti dviejose injekcijos vietose (po ne daugiau kaip 2,5 ml vienoje vietoje).

Dėl avių pienui taikytinos išlaukos nustatymo pažymėtina, kad nepateikta nė vieno registruotojo bendrovės su avių patelėmis atlikto liekanų mažėjimo tyrimo. Tačiau CVMP buvo pateikti du viešai prieinami^{9,10} tyrimai. Viename iš šių dviejų paskelbtų tyrimų nepateikta jokių duomenų, kuriuos būtų galima panaudoti šios kreipimosi procedūros metu. Remiantis kito viešai prieinamo tyrimo duomenimis, praėjus 36 valandoms po paskutinės injekcijos, tilozino liekanų koncentracija avių piene buvo mažesnė už nustatytą tilozino DLLK galvijų piene (50 µg/kg), o praėjus 48 valandoms po paskutinės dozės suleidimo, vaisto liekanų piene nerasta.

Tačiau avių pienas laikomas vadinamąja retesne maisto preke ir pagal CVMP gaires dėl su retesniau naudojimui ar retesnėms rūšims / nedidelei rinkai skirtų veterinarinių vaistų saugumu ir liekanomis susijusiems duomenims keliamų reikalavimų (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) avių pienui galima ekstrapoliuoti karvių pienui nustatytus išlaukos laikotarpius. Referenciniam vaistui Tylan 200 nustatyta avių pienui taikytina 108 valandų išlauka ir tai yra tokia pati daugumoje valstybių narių šiam vaistui nustatyta išlauka, kuri taikoma galvijų pienui. Taigi, CVMP siūlo suderinti su procedūra susijusių produktų pienui taikytinus išlaukų laikotarpius ir nustatyti 108 valandų išlauką, vadovaujantis minėtose gairėse nurodytu metodu.

3. Naudos ir rizikos įvertinimas

Įžanga

CVMP buvo paprašyta peržiūrėti visus turimus avims į raumenis švirkščiamo injekcinio tirpalo forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra tilozino, liekanų mažėjimo tyrimų duomenis ir rekomenduoti gydytų avių skerdienai, subproduktams ir pienui taikytinus išlaukos laikotarpius.

Naudos vertinimas

Nors šios kreipimosi procedūros metu konkrečiai nevertintas susijusių vaistų veiksmingumas gydant avis, laikomasi nuomonės, kad vertinami vaistai yra veiksmingi gydant atitinkamas infestacijas, įskaitant gramteigiamų mikroorganizmų sukeltas kvėpavimo takų infekcijas ir gramteigiamų mikroorganizmų sukeltą mastitą, taip pat siekiant jų išvengti.

Rizikos vertinimas

Susijusių veterinarinių vaistų kokybė, saugumas paskirties gyvūnams, saugumas naudotojams ir aplinkai keliama rizika nebuvo vertinami šios kreipimosi procedūros metu.

Nustatyta rizika susijusi su patvirtintų avims (skerdienai, subproduktams ir pienui) taikytinų išlaukos laikotarpių trukme, kuri kai kurių vaistų atveju gali būti nepakankama tam, kad tilozino liekanų koncentracija iki išlaukos pabaigos nukristų žemiau patvirtintos DLLK ribos visuose valgomuose audiniuose, todėl tai kelia pavojų šiais vaistais gydytų avių skerdienos, subproduktų ir pieno vartotojams.

Remiantis registruotojo bendrovės atliktu liekanų mažėjimo avių audiniuose tyrimu, buvo galima nustatyti 49 susijusių vaistų avių skerdienai ir subproduktams taikytiną 42 parų išlauką. Duomenys ekstrapoliuoti atsižvelgiant į atitinkamų vaistų sudėtyje esančias pagalbines medžiagas.

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

Kalbant apie avių pieną, pažymėtina, kad iš literatūroje skelbiamų duomenų matyti, kad tilozino liekanų koncentracija avių piene mažėja sparčiau nei karvių piene. Vadovaujantis CVMP gairėmis dėl su retesniau naudojimui ar retesnėms rūšims / nedidelei rinkai skirtų veterinarinių vaistų saugumu ir liekanomis susijusiems duomenims keliamų reikalavimų (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), galvijų pienui taikoma 108 valandų išlauka taip pat nustatyta kaip avių pienui taikytina išlauka.

Dėl vaisto, kurioje sudėtyje yra pagalbinės medžiagos polietilenglikolio 400 (Tilocen, registruotojas – A. Nikolakopoulos S.A), nepateikta tinkamų liekanų mažėjimo tyrimo duomenų, pagal kuriuos būtų galima nustatyti avių skerdienai, subproduktams ir pienui taikytiną išlauką.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Siekdama užtikrinti iš gyvūnų, gydytų vaistais su tilozinu, pagaminto maisto ir maisto produktų saugumą vartotojams, Europos Komisija nustatė tilozino DLLK valgomuose avių audiniuose ribas. Kad tilozino liekanų koncentracija nukristų žemiau DLLK, nuo gydymo iki skerdimo turi praeiti pakankamai laiko.

Komitetas laikėsi nuomonės, kad dėl koncentracijos skirtumų 49 vaistų, kurių sudėtyje yra benzilo alkoholio ir propilenglikolio, absorbcijos iš injekcijos vietos greitis nesiskirs. Vis dėlto, kadangi injekcijos vieta yra tas audinys, pagal kurį turėtų būti nustatoma išlauka, negalima atmesti galimybės, kad vaisto, kurio sudėtyje yra polietilenglikolio 400 (Tilocen, registruotojas – A. Nikolakopoulos S.A), atsižvelgiant į šios pagalbinės medžiagos įtaką vaisto klampumui, liekanų absorbcijos iš injekcijos vietos greitis bus kitoks. Taigi ekstrapoliuoti šiuos duomenis nepagrįsta.

Vienas iš procedūroje dalyvaujančių registruotojų pateikė GLP reikalavimus atitinkantį liekanų mažėjimo tyrimą ir, nors buvo nustatyta keletas šio tyrimo modelio trūkumų, remiantis jo duomenimis buvo galima pateikti rekomendaciją 49 iš 50 susijusių vaistų, t. y. avims į raumenis švirkščiamų vaistų, kurių sudėtyje yra 50 ir 200 mg/ml tilozino ir pagalbinių medžiagų benzilo alkoholio ir propilenglikolio, atveju nustatyti skerdienai ir subproduktams taikytiną 42 parų išlauką.

Iš literatūroje skelbiamų duomenų matyti, kad avių piene vaisto liekanų koncentracija mažėja sparčiau nei karvių piene. Avių pienas laikomas vadinamąja retesne maisto preke ir pagal CVMP gaires dėl su retesniau naudojimui ar retesnėms rūšims / nedidelei rinkai skirtų veterinarinių vaistų saugumu ir liekanomis susijusiems duomenims keliamų reikalavimų (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) avių pienui galima ekstrapoliuoti karvių pienui nustatytus išlaukos laikotarpius. Vadovaujantis šiuo metodu, avių pienui galima nustatyti 108 valandų išlauką.

CVMP apsvairstė galimybę nustatyti papildomą rizikos mažinimo priemonę – apriboti didžiausią 50 kg ir mažiau sveriančioms avims švirkščiamo tirpalo kiekį iki 2,5 ml. Daugiau kaip 50 kg sveriančioms avims švirkščiamą dozę CVMP rekomenduoja padalyti į dvi dalis ir sušvirkšti dviejose injekcijos vietose.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir išvados

Apsvarstęs priežastis, dėl kurių buvo pradėta kreipimosi procedūra, ir turimus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, 49 iš 50 vaistų, t. y. iš visų vaistų, kuriuose yra pagalbinių medžiagų benzilo alkoholio ir propilenglikolio, atveju reikėtų iš dalies pakeisti gydytų avių skerdienai ir subproduktams taikytinus išlaukos laikotarpius ir nustatyti 42 parų išlauką, taip pat iš dalies pakeisti gydytų avių pienui taikytinus išlaukos laikotarpius ir pienui nustatyti 108 valandų išlauką.

Bendras šių 49 susijusių veterinarinių vaistų naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas, tačiau turi būti padaryti rekomenduojami vaisto informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą).

Dėl paskirties gyvūnų rūšiai skirtu injekcinio tirpalo forma tiekiamo vaisto su tilozinu Tilocen (registruotojas – A. Nikolakopoulos S.A), kurio sudėtyje yra polietilenglikolio 400, nepateikta jokių

duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti išlaukos laikotarpius, kurių pakaktų siekiant užtikrinti, kad praėjus 42 paroms po gydymo tilozino koncentracija avių audiniuose būtų mažesnė už nustatytą tilozino DLLK.

Todėl komitetas laikosi nuomonės, kad, nesant tinkamų duomenų apie liekanų mažėjimą avių audiniuose, kuriais būtų galima pagrįsti avių skerdienai ir subproduktams taikytiną 42 parų išlauką ir avių pienui taikytiną 108 valandų išlauką, paskirties gyvūnų rūšiai avims skirto injekcinio tirpalo forma tiekiamo veterinarinio vaisto su tilozinu Tilocen (registruotojas – A. Nikolakopoulos S.A), kurio sudėtyje yra polietilenglikolio 400, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas. Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti esamų registracijos pažymėjimų sąlygas, kad iš jų būtų išbraukta visa su paskirties gyvūnų rūšimi avimis susijusi informacija.

Pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą, ženklinimą ir informacinį lapelį

Kadangi

- remiantis pateiktais duomenimis, 49 iš susijusių vaistų sudėtis labai panaši. Šių 49 vaistų pagalbinių medžiagų sąraše nurodytas benzilo alkoholis ir propilenglikolis, taip pat įvairios nedidelės koncentracijos medžiagos pH koreguoti. Nuspręsta, kad benzilo alkoholio ir propilenglikolio bei pH koregavimo medžiagų koncentracija neturi poveikio liekanų absorbcijai iš injekcijos vietos. Tik viename vaiste (Tilocen; registruotojas – A. Nikolakopoulos S.A) vietoj propilenglikolio naudotas tirpiklis polietilenglikolis 400. Atsižvelgiant į tai, kad propilenglikolis ir polietilenglikolis 400 yra skirtingo klampumo, negalima atmesti galimybės, kad tai gali turėti reikšmingą poveikį vaisto absorbcijai iš injekcijos vietos ir jo liekanų mažėjimui joje, o kartu – vaisto išlaukai;
- pateiktas GLP reikalavimus atitinkantis liekanų mažėjimo tyrimas, kuris buvo atliktas su avimis į raumenis švirkščiamu tilozino injekciniu tirpalu ir pagal kurio duomenis buvo galima nustatyti 49 susijusių vaistų, t. y. vaistų, kurių pagalbinės medžiagos yra benzilo alkoholis ir propilenglikolis, išlaukos laikotarpius, taikytinus gydytų avių skerdienai ir subproduktams. Nuspręsta, kad, apribojus švirkščiamo tirpalo kiekį, ši išlauka yra pakankama ir saugi vartotojams;
- nepateikta nė vieno tinkamo liekanų mažėjimo tyrimo, kurio rezultatus būtų galima ekstrapoliuoti susijusiam vaistui su tilozinu Tilocen (registruotojas – A. Nikolakopoulos S.A), kuris tiekiamas paskirties gyvūnų rūšiai avims skirtu injekciniu tirpalu ir kurio sudėtyje yra pagalbinės medžiagos polietilenglikolio 400;
- avių pienas yra vadinamoji retesnė maisto prekė, todėl avių pienui galima ekstrapoliuoti karvių pienui taikytinus išlaukos laikotarpius. Be to, iš viešai prieinamų duomenų matyti, kad avių piene vaistų liekanų koncentracija mažėja sparčiau nei karvių piene ir jų neberasta praėjus 48 valandoms po paskutinės dozės suleidimo;
- remdamasis turimais duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, reikėtų iš dalies pakeisti visų I priede nurodytų susijusių veterinarinių vaistų, išskyrus Tilocen (registruotojas – A. Nikolakopoulos S.A), išlaukos laikotarpius, taikytinus jais gydytų avių skerdienai, subproduktams ir pienui;
- remdamasis turimais duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad neįmanoma nustatyti I priede nurodyto vaisto Tilocen (registruotojas – A. Nikolakopoulos S.A) išlaukos laikotarpį, taikytiną juo gydytų avių skerdienai, subproduktams ir pienui;

CVMP rekomendavo keisti avims į raumenis švirkščiamo injekcinio tirpalo forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra tilozino, registracijos pažymėjimų sąlygas, kad, atsižvelgiant į III priede išdėstytus rekomenduojamus vaisto informacinių dokumentų pakeitimus, būtų iš dalies pakeisti veterinarinio vaisto aprašai, ženklėjimas ir informaciniai lapeliai.

III priedas

Atitinkamų veterinarinio vaisto aprašo, ženklavimo ir informacinio lapelio skyrių pakeitimai

A. I priede nurodytas Tilocen (registruotojas – Nikolakopoulos S.A)

Iš veterinarinio vaisto aprašo, ženklavimo ir informacinio lapelio reikėtų išbraukti visą informaciją, susijusią su paskirties gyvūnų rūšimi avimis.

B. Visi kiti I priede nurodyti vaistai

Veterinarinio vaisto aprašas

4.9 Dozės ir naudojimo būdas

Daugiau kaip 50 kg sveriančioms avims skirtą injekcijos dozę reikia padalyti į dvi dalis ir sušvirkšti dviejose injekcijos vietose (po ne daugiau kaip 2,5 ml injekcinio tirpalo vienoje injekcijos vietoje).

4.11 Išlauka

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 42 paros.

Pienui – 108 valandos.

Ženklimas

8. IŠLAUKA

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 42 paros.

Pienui – 108 valandos.

Informacinis lapelis

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Daugiau kaip 50 kg sveriančioms avims skirtą injekcijos dozę reikia padalyti į dvi dalis ir sušvirkšti dviejose injekcijos vietose (po ne daugiau kaip 2,5 ml injekcinio tirpalo vienoje injekcijos vietoje).

10. IŠLAUKA

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 42 paros.

Pienui – 108 valandos.