

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu, pieteikuma iesniedzēju/reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

Dalībvalsts ES / EEZ	Pieteikuma iesniedzējs / reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Austrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Austrija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Teļi Aitas Kazas Cūkas Suņi	Intramuskulāra injicēšana
Beļģija	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Beļģija	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Bulgārija	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Horvātija	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Kipra	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Dānija	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Dānija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Dānija	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Igaunija	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Somija	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Francija	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Francija	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Francija	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Francija	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Francija	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Vācija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Vācija	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)

Dalībvalsts ES / EEZ	Pieteikuma iesniedzējs / reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Vācija	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Vācija	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Grieķija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Ungārija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Ungārija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Ungārija	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Īrija	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Īrija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Īrija	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Īrija	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana

Dalībvalsts ES / EEZ	Pieteikuma iesniedzējs / reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Itālija	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Itālija	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas Suņi	Intramuskulāra injicēšana
Itālija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Itālija	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Itālija	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)

Dalībvalsts ES / EEZ	Pieteikuma iesniedzējs / reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Latvija	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Nīderlande	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Polija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Polija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Polija	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Polija	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Portugāle	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Portugāle	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Portugāle	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Portugāle	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda R. Cesário Verde, 5 - piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 Queijas Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana

Dalībvalsts ES / EEZ	Pieteikuma iesniedzējs / reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Rumānija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Rumānija	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Slovākijas Republika	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Slovākijas Republika	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Slovēnija	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Spānija	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Spānija	VETOQUINOL ESPECIALIDADES VETERINARIAS, S.A. A. Fuencarral Alcobendas km 15 700 Edificio Europa I Portal 3 2º5 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	TYLUCIL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Spānija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Spānija	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Aitas Kazas Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)

Dalībvalsts ES / EEZ	Pieteikuma iesniedzējs / reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Zviedrija	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)
Apvienotā Karaliste	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Apvienotā Karaliste	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana
Apvienotā Karaliste	Vetoquinol UK Ltd Vetoquinol House Great Slade Buckingham Industrial Park Buckingham MK18 1PA United Kingdom	Tylucyl 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tilozīns	Šķīdums injekcijām	200,000 IU/ml	Liellopi Cūkas	Intramuskulāra injicēšana Lēna intravenoza injicēšana (liellopiem)

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu
aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā**

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums tilozīnu saturošām veterinārajām zālēm parenterālai lietošanai *Mycoplasma spp.* izraisīta liellopu mastīta ārstēšanai (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Tilozīns ir makrolīdu grupas antibiotika, ko izstrādā *Streptomyces fradiae*. Tas ir aktīvs galvenokārt pret grampozitīvām baktērijām un mikoplazmām. Tas nav efektīvs pret enterobaktērijām. Tilozīnu un tā fostāta un tartrāta sāļus izmanto veterinārajās zālēs tādu saslimšanu ārstēšanai, ko izraisījuši pret šo antibiotiku jutīgi mikroorganismi. To var lietot perorāli vai parenterāli. Makrolīdi tiek klasificēti kā būtiski svarīgas antibiotikas gan cilvēku ārstēšanā, gan veterinārajā medicīnā, taču tilozīnu neizmanto cilvēkiem paredzētajās zālēs.

Somija norādīja, ka Eiropas Savienībā pašlaik ir reģistrētas vai reģistrācijas apstiprināšanu gaida tilozīnu saturošas veterinārās zāles, kas tiek lietotas parenterāli un ir paredzētas *Mycoplasma spp.* (vai *Mycoplasma bovis*) izraisīta liellopu mastīta ārstēšanai.

M. bovis izraisīts mastīts daudzējādā ziņā atšķiras no infekcijām, ko izraisa vairums izplatītāku mastīta patogēnu (piemēram, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*). Mastīts bieži vien skar vairākus pupus, un ievērojami krītas saražotais piena daudzums. Šis patogēns ir ļoti infekciozs un izraisa nozīmīgus ekonomiskos zaudējumus.

Somija norādīja, ka esošajos zinātniskās literatūras avotos netiek atbalstīta indikācija "*Mycoplasma bovis* izraisīts mastīts liellopiem", bet tiek plaši apgalvots, ka nav neviena pretmikrobu līdzekļa mikoplazmas izraisīta liellopu mastīta ārstēšanai.

Somija uzskatīja, ka mikoplazmas izraisīta mastīta neefektīva ārstēšana ar tilozīnu rada nopietnas bažas par dzīvnieku un cilvēku veselību, jo tādējādi tiek aizkavēta pareizas diagnozes noteikšana, veicināta patogēnu pārnese citām govīm, traucēta efektīvu/pārdomātu kontroles pasākumu īstenošana un pretmikrobu līdzekļu nevajadzīgas lietošanas dēļ paaugstinās mikrobu rezistences attīstīšanās risks.

Tāpēc 2016. gada 22. jūnijā Somija ierosināja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu attiecībā uz tilozīnu saturošām veterinārajām zālēm, ko lieto parenterāli un kas paredzētas *Mycoplasma spp.* izraisīta mastīta ārstēšanai liellopiem. Veterināro zāļu komitejai (CVMP) tika prasīts izvērtēt pieejamos datus un pašreizējo zinātnisko informāciju un sniegt savu atzinumu par to, vai minētajām zālēm vajadzētu piešķirt, saglabāt, mainīt vai atcelt indikāciju "*Mycoplasma spp.* izraisīts liellopu mastīts".

2. Pieejamo datu apspriešana

Tilozīna lietošana veterinārajās zālēs ir apspriesta CVMP pārdomu dokumentā par makrolīdu, linkozamīdu un streptogramīnu (MLS) izmantošanu produktīvajiem dzīvniekiem Eiropas Savienībā: rezistences attīstība un tās ietekme uz cilvēku un dzīvnieku veselību (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Komiteja secināja, ka būtu vēlams noteikt tikai tādas lietošanas indikācijas, attiecībā uz kurām ir pierādīta efektivitāte, un jāizvairās no vispārīgām indikācijām bez stingra klīniskā pamatojuma. Vecām zālēm, par kurām ir maz datu, indikācijas vajadzības gadījumā ir jāizvērtē un jāmaina atbilstīgi pašreizējai zinātniskajai informācijai.

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

Šajā procedūrā neviens no pieteikumu iesniedzējiem/reģistrācijas apliecību īpašniekiem, kurus procedūra ietekmē, nav iesniedzis datus, kas pamatotu tilozīna parenterālu lietošanu *Mycoplasma spp.* izraisīta liellopu mastīta ārstēšanā. Atsauces zāļu *Tylan* 200 mg/ml reģistrācijas apliecības īpašnieks *Elanco Animal Health* piekrita paustajām bažām un secināja, ka trūkst uzticamu preklīnisko un klīnisko datu attiecīgās indikācijas pamatošanai. Tāpēc šis reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja attiecīgajām injicējamajām tilozīnu saturošajām zālēm Eiropas Savienībā no liellopu mastīta indikācijām svītrot indikāciju *Mycoplasma spp.*

Mycoplasma spp. izraisa dažādas infekcijas liellopiem visā pasaulē, tostarp elpceļu sasilšanas, vidusauss iekaisumu, artrītu un mastītu. Galvenais šis ģints patogēns ir *Mycoplasma bovis*, kas no liellopu mastīta pirmoreiz tika izolēts ASV 20. gadsimta sešdesmitajos gados. Kopš tā laika šī baktērija ir izplatījusies liellopiem visā pasaulē, un ir zināms, ka tā izraisa nopietnus ekonomiskos zaudējumus skartajos ganāmpulkos.

M. bovis izraisīts mastīts daudzējādā ziņā atšķiras no infekcijām, ko izraisījusi lielākā daļa izplatītāku mastīta patogēnu (piemēram, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*). *M. bovis* ir ļoti infekciozs tesmeņa patogēns, kura ierosinātais mastīts parasti skar vairākus pupus, jo šis patogēns var izplatīties ar asinīm. Klīniskās pazīmes ir atšķirīgas, bet parasti novērojams būtisks piena zudums. Inficēto govju ārējais izskats var būt normāls, pat smagos gadījumos ir maz klīnisko pazīmju. Piens no slimajām govīm var izskatīties kā parasti, bet var būt arī strutaini un/vai anomāli un krāsu mainījuši izdalījumi. Turklāt ir iespējama izplatīšanās uz citiem pupiem un mikoplazmas pārnese ar asinīm uz citām ķermeņa daļām, piemēram, locītavām, elpceļiem un ausīm. Mikoplazma arī viegli izplatās ar inficēto pienu vai slaukšanas aprīkojumu, tāpēc nediagnosticēts vai neefektīvi ārstēts mastīts vienai govij var izraisīt daudzus inficēšanās gadījumus dažādu vecumu dzīvniekiem.

Mikoplazmas neaug konvencionālajās barotnēs, un tas apgrūtina to diagnosticēšanu. Ir nepieciešama speciāla barotne un atmosfēra, un inkubācijas periods ir ilgs (7–10 dienas). Šo iemeslu dēļ ir sarežģīti veikt arī *Mycoplasma spp.* jutīguma testus. Kad tilozīns tika reģistrēts lietošanai veterinārajā medicīnā, nebija pieejama starptautiski saskaņota jutīguma testēšanas metodoloģija, un tās nav joprojām.

Tādas mūsdienīgās tehnoloģijas kā polimerāzes ķēdes reakcija (PĶR) ļauj ievērojami ātrāk identificēt *M. bovis*. Tagad analīze ilgst vien dažas stundas, bet, izmantojot konvencionālo kultūru, analīzei nepieciešamas gandrīz divas nedēļas. Var veikt tvertnē izņemamā piena skrīningu, lai konstatētu infekciju ganāmpulkā, kā arī ņemt apkopotus un/vai individuālus paraugus, lai noteiktu infekciju nēsājošos dzīvniekus un jaunus inficēšanās gadījumus.

Lai gan diagnostikas tehnoloģijas ir uzlabojušās, būtiskus sarežģījumus mikoplazmas izraisīta mastīta diagnosticēšanā (un antibiotiku terapijas efektivitātes novērtēšanā) joprojām rada tas, ka patogēns inficēto govju pienā var izdalīties neregulāri.

1977. gadā Jasper ² raksturoja dabisku izārstēšanos no šīs slimības kā neparedzamu un norādīja uz bīstamību, ko rada patogēnu neregulārā izdalīšanās govs pienā. Šie konstatējumi vēlāk ir tikuši apstiprināti. Biddle *et al.*, 2003³, pētījumā katru dienu 28 dienas ilgi tika ņemti piena paraugi no 10 govīm, kas inficētas ar *Mycoplasma spp.*, un paraugi tika tieši uzsēti uz mikoplazmas agara barotnes, lai novērtētu patogēna izplatīšanās raksturu. 29 % no saliktajiem paraugiem (81/280) un 43 % piena paraugu no katra pupa (433/1008) mikoplazma neauga. Autori secināja, ka nepareizas diagnozes noteikšanas risks ir augstāks, ja netiek testēti vairāki piena paraugi. Negatīvs kultūru barotnes rezultāts pēc ārstēšanas agrāk varēja tikt nepareizi interpretēts kā bakterioloģiska izārstēšanās, taču tagad ir zināms, ka tā ir tikai šīs infekcijas iezīme.

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

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

Jasper arī viens no pirmajiem apšaubīja pretmikrobu līdzekļu efektivitāti mikoplazmas izraisīta mastīta ārstēšanā. Viņš ziņoja par testiem ar dažādiem pretmikrobu līdzekļiem, tostarp tilozīnu. Ir maz detalizētas informācijas par ārstēšanas eksperimentiem, bet kopumā viņš rezultātus raksturoja kā nepietiekamus. Pēc 5 dienu ilgas ārstēšanas ar tilozīnu (3 g vienai govij dienā, injicējot intramuskulāri) pozitīva *M. bovis* infekcija tika konstatēta lielai daļai govju, proti, 53 % (8/15) (Jasper (1977)). Deva 3 g vienai govij dienā ietilpst devu diapazonā, kas ir plaši reģistrēts Eiropā, tas ir, 4–10 mg/kg dienā, injicējot intramuskulāri.

Veicot rūpīgu literatūras izpēti, lai atrastu jaunus datus par tilozīna efektivitāti mikoplazmas izraisīta mastīta ārstēšanā, netika atrasts neviens oriģinālpētījums. Savukārt ir publicēti vairāki visaptveroši pārskata raksti par mikoplazmas izraisītu mastītu (Pfützner un Sachse (1996)⁴, Nicholas un Ayling (2003)⁵, Gonzalez un Wilson (2003)⁶, Maunsell et al. (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas et al. (2016)⁹). Šos pārskatus vieno viedoklis, ka terapija ar pretmikrobu līdzekļiem nenodrošina mikoplazmas izraisīta mastīta izārstēšanu vai atbildes reakciju un ka ir svarīgi ātri identificēt inficētos dzīvniekus, lai novērstu patogēna izplatīšanos ganāmpulkā.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Šis pārvērtēšanas procedūras mērķis bija izvērtēt pieejamos datus un pašreizējo zinātnisko informāciju par parenterāli lietojamu tilozīna preparātu, kas reģistrēti *Mycoplasma spp.* izraisīta liellopu mastīta ārstēšanai, efektivitāti.

Ieguvumu novērtējums

Pieteikumu iesniedzēji/reģistrācijas apliecību īpašnieki nebija iesnieguši nekādus preklīniskos vai klīniskos datus, kas pamatotu šādu indikāciju, un netika konstatēti nekādi ieguvumi no tilozīna lietošanas *Mycoplasma spp.* izraisīta mastīta ārstēšanā. Šīs veterinārās zāles ir indicētas arī dažādu citu slimību, tostarp elpceļu un kuņģa un zarnu trakta slimību, ārstēšanai, bet šādas indikācijas neietilpst šīs pārvērtēšanas procedūras tvērumā.

Riska novērtējums

Tilozīns pieder pie makrolīdiem, kas klasificēti kā būtiski svarīgas antibiotikas gan veterinārajā medicīnā, gan cilvēku ārstēšanā. Ir vispārēji atzīts, ka jebkāda pretmikrobu līdzekļu lietošana paaugstina mikrobu rezistences risku, un, lai mazinātu rezistences izplatīšanos sabiedrībā un dzīvnieku vidū, rūpīgi jāizvairās no jebkādas nevajadzīgas šādu līdzekļu lietošanas.

M. bovis ir ļoti infekciozs tesmeņa patogēns, kas viegli izplatās. Tas rada būtiskas problēmas piena ražošanā un dzīvnieku labturībā skartajos ganāmpulkos un izraisa nozīmīgus ekonomiskos zaudējumus. Līdztekus mastītam *Mycoplasma spp.* izraisa arī elpceļu infekcijas, artrītu un ausu iekaisumu (vidusausi) gan jauniem, gan veciem liellopiem. *Mycoplasma spp.* izraisīta mastīta neefektīva ārstēšana ar tilozīnu aizkavē pareizas diagnozes noteikšanu, traucē īstenot efektīvus kontroles pasākumus un veicina patogēna izplatīšanos citiem ganāmpulka dzīvniekiem, tādējādi radot risku

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

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

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

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

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

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

dzīvnieku veselībai un labturībai, kā arī palielina nepieciešamību pēc pretmikrobu līdzekļu lietošanas un paaugstina mikrobu rezistenci.

Efektivitātes trūkuma uzraudzība ir daļa no veterinārās farmakovigilances sistēmas. Taču, pamatojoties tikai uz farmakovigilances datiem, ir grūti vai pat neiespējami novērtēt patieso tilozīna efektivitātes trūkumu "*Mycoplasma spp.* izraisīta liellopu mastīta" ārstēšanā, jo ir ļoti iespējams, ka par šādām nevēlamām pretmikrobu līdzekļu blakusparādībām tiek ziņots ļoti reti.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Komiteja uzskatīja, ka visas norādes uz indikācijām "*Mycoplasma spp.* izraisīts liellopu mastīts" vai "*Mycoplasma bovis* izraisīts liellopu mastīts" ir jāsvītro no parenterāli lietojamu tilozīnu saturošu veterināro zāļu informācijas.

Tā kā minētās indikācijas šādu veterināro zāļu informācijā ir bijušas iekļautas daudzus gadus, Komiteja uzskatīja, ka uz šo indikāciju atcelšanu ir īpaši jānorāda, tāpēc zāļu informācijai jāpievieno teikums: "*Dati par efektivitāti nepamato tilozīna lietošanu Mycoplasma spp. izraisīta liellopu mastīta ārstēšanā.*"

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Pamatojoties uz pieejamo informāciju, Komiteja uzskatīja, ka *Mycoplasma spp.* izraisīta liellopu mastīta ārstēšana ar parenterāli lietojamām tilozīnu saturošām veterinārajām zālēm nav efektīva. Komiteja arī secināja, ka neefektīva pretmikrobu terapija ar tilozīnu aizkavē pareizas diagnozes noteikšanu, traucē īstenot efektīvus kontroles pasākumus un veicina patogēna izplatīšanos, tādējādi radot risku dzīvnieku labturībai, izraisot nopietnus ekonomiskos zaudējumus un radot pretmikrobu līdzekļu plašākas lietošanas un rezistences risku.

Ja indikācijas "Mycoplasma spp. izraisīts liellopu mastīts" vai "Mycoplasma bovis izraisīts liellopu mastīts" tiek svītrotas no parenterāli lietojamu tilozīnu saturošu zāļu informācijas, Komiteja šo zāļu ieguvumu un riska attiecību arī turpmāk uzskatīs par pozitīvu.

Pamatojums zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas izmaiņām

Tā kā:

- trūkst preklīnisko vai klīnisko datu, un, pamatojoties uz pašreizējo zinātnisko informāciju, CVMP uzskatīja, ka *Mycoplasma spp.* izraisīta liellopu mastīta ārstēšana ar parenterāli lietojamām tilozīnu saturošām veterinārajām zālēm nav efektīva;
- CVMP uzskatīja, ka *Mycoplasma spp.* izraisīta liellopu mastīta gadījumā neefektīva pretmikrobu terapija ar tilozīnu aizkavē pareizas diagnozes noteikšanu, traucē īstenot efektīvus kontroles pasākumus un veicina patogēna izplatīšanos, tādējādi radot risku dzīvnieku veselībai un labturībai, izraisot nopietnus ekonomiskos zaudējumus un paaugstinot mikrobu rezistences risku, jo pieaug nepieciešamība pēc pretmikrobu līdzekļu lietošanas. Attiecīgi CVMP secināja, ka indikācijas "*Mycoplasma spp.* izraisīts liellopu mastīts" vai "*Mycoplasma bovis* izraisīts liellopu mastīts" vairs nevar saglabāt;

CVMP ieteica veikt izmaiņas reģistrācijas apliecībās tilozīnu saturošām veterinārajām zālēm, kas lietojamas parenterāli un paredzētas *Mycoplasma spp.* izraisīta liellopu mastīta ārstēšanai (skatīt I pielikumu), lai ieviestu grozījumus zāļu aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā saskaņā ar ieteiktajām izmaiņām zāļu informācijā, kā aprakstīts III pielikumā. Turklāt šo indikāciju nevajadzētu atļaut lietot reģistrācijas apliecībās, kas gaida apstiprināšanu (skatīt I pielikumu).

III pielikums

**Zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas
atbilstošo punktu izmaiņas**

Zāļu apraksts

4.2 Lietošanas indikācija(-as)

Piemērojamos gadījumos svītrot indikāciju "*Mycoplasma spp.* izraisīts liellopu mastīts". Ja konkrēto zāļu indikācijā kā mastīta patogēns norādīts *Mycoplasma bovis*, šī indikācija arī ir jāsvītro.

Pievienot visām zālēm:

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Dati par efektivitāti nepamato tilozīna lietošanu *Mycoplasma spp.* izraisīta liellopu mastīta ārstēšanā.

4.9 Devas un lietošanas veids

Piemērojamos gadījumos svītrot ieteiktās devas indikācijai "*Mycoplasma spp.* izraisīts liellopu mastīts". Ja konkrēto zāļu indikācijā kā mastīta patogēns norādīts *Mycoplasma bovis*, norādījumi par devu arī ir jāsvītro.

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Piemērojamos gadījumos svītrot visas norādes uz indikāciju "*Mycoplasma spp.* vai *Mycoplasma bovis* izraisīts liellopu mastīts".

Marķējums:

Piemērojamos gadījumos svītrot visas norādes uz indikāciju "*Mycoplasma spp.* vai *Mycoplasma bovis* izraisīts liellopu mastīts".

Lietošanas instrukcija:

4. INDIKĀCIJA(-AS)

Piemērojamos gadījumos svītrot indikāciju "*Mycoplasma spp.* izraisīts liellopu mastīts". Ja konkrēto zāļu indikācijā kā mastīta patogēns norādīts *Mycoplasma bovis*, šī indikācija arī ir jāsvītro.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Piemērojamos gadījumos svītrot ieteiktās devas indikācijai "*Mycoplasma spp.* izraisīts liellopu mastīts". Ja konkrēto zāļu indikācijā kā mastīta patogēns norādīts *Mycoplasma bovis*, norādījumi par devu arī ir jāsvītro.

Pievienot visām zālēm:

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Dati par efektivitāti nepamato tilozīna lietošanu *Mycoplasma spp.* izraisīta liellopu mastīta ārstēšanā.