

I pielikums

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

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Austrija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Austrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, suņi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Austrija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Bulgārija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Bulgārija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tilozīna bāze	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Kaķi, liellopi, suņi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Bulgārija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, suņi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Bulgārija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tilozīna bāze	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Kaķi, liellopi, suņi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Bulgārija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas,	Aitas: intramuskulārai

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
	33500 Libourne France	cattle, pigs, sheep and goat				cūkas, aitas	ievadīšanai
Dānija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Dānija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Dānija	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Francija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Francija	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Francija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Francija	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Francija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Grieķija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Grieķija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tilozīna tartrāts	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Grieķija	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Grieķija	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tilozīna tartrāts	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Grieķija	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tilozīna tartrāts	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Igaunija	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Igaunija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Itālija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Itālija	Huvepharma NV	PHARMASIN 200 mg/ml	Tilozīna	200	Šķīdums	Liellopi,	Aitas:

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	bāze	mg/ml	injekcijām	kazas, cūkas, aitas	intramuskulārai ievadīšanai
Īrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Īrija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Īrija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Latvija	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Latvija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Lietuva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tilozīna bāze	50 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Kaži, liellopi, suņi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Lietuva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Polija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera	Tylozyna Biovet JSC	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
	Bulgaria						
Polija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Polija	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	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Portugāle	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Portugāle	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Rumānija	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tilozīna tartrāts	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Rumānija	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tilozīna tartrāts	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Rumānija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Rumānija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Spānija	Huvepharma NV	PHARMASIN 200 mg/ml	Tilozīna	200	Šķīdums	Liellopi,	Aitas:

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	bāze	mg/ml	injekcijām	kazas, cūkas, aitas	intramuskulārai ievadīšanai
Spānija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Spānija	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Ungārija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Ungārija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Vācija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Vācija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai
Vācija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozīna bāze	200 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, kazas, cūkas, aitas	Aitas: intramuskulārai ievadīšanai

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu
aprakstos, marķējumā un lietošanas instrukcijās**

Tilozīnu saturošu veterināro zāļu, kas pieejamas kā šķīdums injekcijām lietošanai aitām, zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (sk. 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, kā arī tā sāļus fosfātu un tartrātu veidā izmanto veterinārajās zālēs tādu saslimšanu ārstēšanai, ko izraisa pret šo antibiotiku jutīgi mikroorganismi. To var lietot perorāli vai parenterāli. Makrolīdus klasificē kā būtiski svarīgas antibiotikas gan cilvēku ārstēšanā, gan veterinārajā medicīnā, taču tilozīnu neizmanto cilvēkiem paredzētajās zālēs.

Pieteikumu iesniedza saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu, proti, kā pieteikumu ģenērisko zāļu reģistrācijas apliecības piešķiršanai decentralizētās procedūras veidā attiecībā uz veterinārajām zālēm Tylovecin, kas satur 200 mg/ml tilozīna, un Franciju kā atsauces dalībvalsti (FR/V/0323/001/DC). Atsauces zāles ir Tylan 200 šķīdums injekcijām, kas ir reģistrēts dažādās dalībvalstīs.

Ģenērisko zāļu (Tylovecin) pieteikums attiecas uz tādām mērķa sugām kā liellopi, cūkas, aitas un kazas, kas atbilst Francijā reģistrētajām atsauces zālēm (Tylan 200). Taču dažās dalībvalstīs, tostarp Nīderlandē, atsauces zāles nav apstiprinātas lietošanai aitām.

Ģenēriskajām zālēm Tylovecin ierosinātais ierobežojumu periods aitas gaļai ir 42 dienas, kas atbilst Francijā reģistrētajām atsauces zālēm Tylan 200.

No informācijas par atsauces zālēm (Tylan 200), ko sniedza atsauces dalībvalsts Francija, noskaidroja, ka ierobežojumu periods aitām ir iegūts, ekstrapolējot liellopiem piemērojamo 28 dienu ierobežojumu periodu. Nav pieejami specifiski atlieku dati par aitām kā mērķa sugu.

Saskaņā ar spēkā esošajiem tiesību aktiem un attiecīgajām vadlīnijām maksimāli pieļaujamais atlieku daudzums un ierobežojumu periodi ir jānosaka, pamatojoties uz sugai specifiskiem atlieku eliminācijas datiem attiecībā uz visām plaši izplatītām produktīvo dzīvnieku sugām. Aitas (gaļa) tiek uzskatītas par plaši izplatītu produktīvo sugu. CVMP "Nekaitīguma vadlīnijas un atlieku datiem piemērojamās prasības farmaceutiskām veterinārām zālēm, kas paredzētas šaurākai lietošanai vai mazāk izplatītām sugām (MUMS)/ ierobežotam tirgum" (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 – 1. red.)¹ ļauj ekstrapolēt ierobežojumu periodu starp dzīvnieku sugām, bet tikai no plašāk izplatītām sugām uz mazāk izplatītām sugām.

Tā kā trūkst atlieku eliminācijas datu par tādu plaši izplatītu sugu kā aitas, Nīderlande uzskatīja, ka atsauces zālēm (Tylan 200) piemērojamais ierobežojumu periods aitām nav pietiekami pamatots. Tāpēc nav skaidrs, vai atsauces zāļu ierobežojumu periods attiecībā uz aitām ir piemērots.

Tika norādīts, ka tilozīnu saturošām veterinārajām zālēm, kas pieejamas kā šķīdums injekcijām lietošanai aitām, visā ES ir apstiprināti atšķirīgi ierobežojumu periodi attiecībā uz aitām (pienu, gaļu un subproduktiem), piemēram, aitas gaļai un subproduktiem no 8 līdz 42 dienām, aitas pienam no 4 līdz 7 dienām. Tāpēc Nīderlande uzskatīja, ka Eiropas Savienības patērētāju drošības aizsardzības nolūkā šis jautājums ir jānodod CVMP, un lūdza komiteju izskatīt visus pieejamos datus par atlieku elimināciju un ieteikt ierobežojumu periodu attiecībā uz aitām (gaļu, subproduktiem un pienu).

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

2. Pieejamo datu apspriešana

Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Tika saņemta informācija par vērtēto zāļu ($n = 50$) sastāvu. Trim zālēm tilozīna koncentrācija ir 50 mg/ml, bet pārējām 47 zālēm tā ir 200 mg/ml.

Neatkarīgi no tilozīna stipruma 49 vērtēto zāļu sastāvs ir ļoti līdzīgs. Šīm 49 zālēm palīgvielas ir benzilspirts un propilēnglikols (koncentrācijas dažādām zālēm nedaudz atšķiras), kā arī dažādas pH līmeni koriģējošas vielas nelielās koncentrācijās. Šajā 49 zāļu grupā vairums zāļu kā aktīvo vielu satur tilozīna bāzi, bet tikai piecas zāles satur tilozīna tartrātu. Uzskata, ka aktīvās vielas ķīmiskajām formām – tilozīna bāzei vai tartrātam – ir līdzīga darbība (FAO, 2006²), un, tā kā tilozīns ir vāja bāze ar pK_a 7,73, sagaidāms, ka tas varētu jonizēties un veidot sāļus fizioloģiskos apstākļos (t. i., ar pH 7,4). Tāpēc neuzskata, ka ķīmiskā forma iespaido atlieku absorbciju no audiem (tostarp injekcijas vietā). Tāpat uzskata, ka benzilspirta un propilēnglikola, kā arī pH koriģētāju koncentrāciju atšķirības neietekmē atlieku absorbciju no audiem un injekcijas vietas.

Vienām zālēm (Tilocen) kā šķīdinātāju izmantoja polietilēnglikolu 400, nevis propilēnglikolu. Uzskata, ka nelielas to pašu palīgvielu koncentrāciju atšķirības atlieku elimināciju neietekmē, taču dažādi šķīdinātāji var ietekmēt sastāvu viskozitāti, kas savukārt var iespaidot absorbciju. Publicētie dati liecina, ka absorbcijas ātrums no injekcijas vietas ir apgriezti proporcionāls zāļu viskozitātei, proti, jo lielāka viskozitāte, jo lēnāka absorbcija (Kakemi *et al.*, 1972³). Tā kā propilēnglikola un polietilēnglikola 400 viskozitāte atšķiras, nevar izslēgt nozīmīgu ietekmi uz absorbciju un atlieku elimināciju un attiecīgi ietekmi uz ierobežojumu periodu tilozīna šķīdumiem injekcijām, kas satur šīs atšķirīgās palīgvielas.

Atlieku eliminācija no aitas gaļas un subproduktiem

Divi no procedūras ietekmētajiem reģistrācijas apliecību īpašniekiem iesniedza divus atlieku eliminācijas pētījumus. Viena pētījuma rezultātus nevarēja izmantot, jo trūka datu par atlieku koncentrācijām injekcijas vietā. Otrs iesniegtais pētījums bija labas klīniskās prakses (LKP) principiem atbilstošs atlieku pētījums ar tilozīna šķīdumu injekcijām, kurā veica intramuskulāru zāļu ievadīšanu aitām. Pētījumā izmantoja zāles Tylosin/Anafasis, kas kā palīgvielas satur benzilspirtu un propilēnglikolu. Šajā pētījumā injekcijas vieta tika apstiprināta kā audi, pēc kuriem nosaka ierobežojumu periodu. Datus no šā pētījuma nevarēja izmantot, lai ierobežojumu periodu ekstrapolētu uz vienīgajām zālēm, kas kā palīgvielu satur polietilēnglikolu 400 (Tilocen, reģistrācijas apliecības īpašnieks: A. Nikolakopoulos S.A), jo nevar izslēgt atšķirības starp šo abu zāļu atlieku absorbciju no injekcijas vietas (jo zālēm ar dažādām palīgvielām atšķiras viskozitāte), kā norādīts iepriekšējā sadaļā.

Rezultātus no šā atlieku pētījuma izmantoja, lai noteiktu ierobežojumu periodu pārējām 49 no 50 vērtētajām zālēm, proti, visām zālēm, ko uzskata par kvalitatīvi salīdzinām palīgvielu ziņā.

Atlieku pētījumu veica ar aitām, izmantojot devu 10 mg/kg ķermeņa masas (ĶM), ko ievadīja ik pēc 12 stundām 3 dienas pēc kārtas. Izmantojot validētu augstas izšķirtspējas šķidrumhromatogrāfijas metodi 3., 7., 10. un 21. dienā pēc ārstēšanas mērīja Tylosin koncentrācijas audos (muskulos, taukos, aknās, nierēs un injekcijas vietā). Ieteicamā terapija un Tylosin/Anafasis deva ir 10 mg/kg ĶM 3–5 dienas, lai gan lielāko daļu zāļu iesaka lietot tikai 3 dienas. Tā kā pētījumā iekļautajiem dzīvniekiem ievadīja zāles divreiz dienā, nevis vienreiz dienā, kā parasti iesaka, pētījuma plānojumu var uzskatīt

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.

par atbilstošu sliktākā gadījuma scenārijam. Tomēr šajā pētījumā konstatēja vēl citas nepilnības, proti, ārstēto dzīvnieku skaits ($n = 3$) bija zemāks, nekā prasīts VICH GL 48 vadlīnijās⁴, dzīvnieki bija ļoti jauni (vidējā $\text{KM} = 12 \text{ kg}$), un injekcijas vietā ņemtais paraugs neietvēra paraugu no ārējā apļa.

Analizējot atlieku datus injekcijas vietā ar ieteikto EMA statistikas programmatūru (WT 1.4), secināja, ka nav izpildītas visas statistikas prasības (piemēram, F tests). Tāpēc komiteja ierobežojumu perioda noteikšanai izmantoja "alternatīvu" metodi saskaņā ar CVMP piezīmi attiecībā uz vadlīnijām par pieeju ierobežojumu periodu harmonizēšanai (EMA/CVMP/036/95)⁵. Atlieku koncentrācijas 21. dienā pēc pēdējās devas ievadīšanas visos injekcijas vietā ņemtajos paraugos bija zemākas par tilozīnam noteikto maksimāli pieļaujamo atlieku daudzumu (MRL) aitas gaļā, kas ir $100 \mu\text{g/kg}$. Uzskatīja, ka ir nepieciešams papildu 30 % drošības koeficients, ņemot vērā nelielo ārstēto dzīvnieku skaitu ($n = 3$), to ķermeņa masu (vidējā $\text{KM} = 12 \text{ kg}$) un attiecīgi mazo injekcijas tilpumu, kas vajadzīgs šo triju jēru ārstēšanai ($0,6 \text{ ml}$), kā arī to, ka netika analizēti injekcijas vietas ārējā paraugi, kā rezultātā ierobežojumu periods bija 28 dienas.

Tiek norādīts, ka var izmantot šīs zāles pieaugušām aitām un ka pieaugušām aitām vajadzētu ārstēšanu ar lielāku injekcijas tilpumu. Tā kā ierobežojumu periods ir noteikts, ņemot vērā atlieku noturīgumu injekcijas vietā, un lielāks injekcijas tilpums var izraisīt lielāku lokālo atlieku daudzumu injekcijas vietā, vecākām aitām, kuras ārstētas ar intramuskulāri ievadītu tilozīnu, būtu nepieciešams ilgāks ierobežojumu periods. Lai gan saskaņā ar pašreizējiem standartiem atlieku eliminācijas pētījumi ir jāveic ar dzīvniekiem, kuri pārstāv mērķa populāciju, šajā pārvērtēšanas procedūrā nebija iespējams iegūt šādus datus. Tāpēc viena no iespējām, kā risināt to, ka nav datu par pieaugušām aitām, ir ierobežot injekcijas tilpumu līdz tādām tilpumam, kāds izmantots pieejamajā atlieku pētījumā ar Tylosin/Anafasis ($0,6 \text{ ml}$). Taču, ierobežojot injekcijas tilpumu, pieaugušiem dzīvniekiem ārstēšanas deva būtu jāinjicē 8 līdz 10 reizes, tāpēc šo iespēju neuzskata par piemērotu gan praktisku, gan ar dzīvnieku labturību saistītu apsvērumu dēļ.

Pieejamie atlieku dati liecina, ka 50 kg smagu aitā ārstēšanai nepieciešamais injekcijas tilpums būtu $2,5 \text{ ml}$. Tas atbilst apmēram četras reizes lielākam tilozīna daudzumam injekcijas vietā, nekā tika izmantots pieejamajā atlieku pētījumā, kur tas bija $0,6 \text{ ml}$. Pieejamajā atlieku pētījumā noteica, ka absorbcijai no injekcijas vietas pusperiods ($T_{1/2}$) ir apmēram divas dienas. Ja lielākam injekcijas tilpumam teorētiski būtu tāds pats absorbcijas ātrums, kāds noteikts $0,6 \text{ ml}$ tilpumam, tad ierobežojumu periods būtu jāpagarina par apmēram 5 dienām, tas ir, līdz kopumā 33 dienām (šādu rezultātu iegūst, 21 dienai pieskaitot 30 % drošības rezervi un vēl papildu 5 dienas). Taču ir ziņots, ka ātrums, ar kādu notiek absorbcija no injekcijas vietas, ir atkarīgs no vairākiem faktoriem (piemēram, injekcijas tilpuma, palīgvielām, aktīvās vielas lipofilajām īpašībām), un bez specifiskiem atlieku datiem ir grūti kvantitatīvi noteikt, kā absorbcijas ātrumu ietekmē injekcijas tilpuma palielināšana/injekcijas vieta.

Jānorāda, ka ierobežojumu periods aitas gaļai daudzām šīs procedūras tvērumā ietilpstošajām zālēm, tostarp ģenēriskajām zālēm Tylovecin un Francijā reģistrētajām atsauces zālēm Tylan 200, ir 42 dienas. Teorētiski 42 dienas ilgs ierobežojumu periods būtu pietiekams arī tad, ja izdalīšanās ātrums samazinātos par vairāk nekā 250 %. Lai gan šie teorētiskie aprēķini nav zinātniski pamatoti ar datiem, var loģiski pieņemt, ka 42 dienas ilgs ierobežojumu periods nodrošinātu, ka patērētāji netiek eksponēti attiecīgajām zāļu atliekām, ja injekcijas tilpumu ierobežotu līdz $2,5 \text{ ml}$ vienā injekcijas vietā.

Tāpēc un ņemot vērā ierobežoto datu daudzumu un iepriekš minētos apsvērumus, komiteja uzskatīja, ka ierobežojumu periodu harmonizēšana 49 no 50 šīs pārvērtēšanas procedūrā tvērumā ietilpstošajām

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](#)

zālēm, nosakot 42 dienas ilgu ierobežojumu periodu aitas gaļai un subproduktiem, būtu piesardzīga pieeja patērētāju drošības garantēšanai (proti, lai nodrošinātu, ka atliekas injekcijas vietā ir mazākas par tilozīnam noteikto MRL attiecībā uz gaļu (100 µg/kg)).

Attiecībā uz aitām ar ķermeņa masu virs 50 kg CVMP iesaka devu dalīt uz divām injekcijas vietām.

Atlieku eliminācija no aitas piena

Nav iesniegts neviens patentēts atlieku eliminācijas pētījums ar aitu mātēm. Taču CVMP tika nodrošināti divi publiski pieejami pētījumi. Pirmo pētījumu veica ar 50 mg/ml tilozīna devu (Ivatyl 50 inj. ad us. vet., Bioveta, Čehijas Republika).⁶ Šajā pētījumā septiņām aitu mātēm (Slovāku merīnaitām) piecas dienas pēc kārtas intramuskulāri ievadīja 50 mg/ml tilozīna bāzi ar devu 100 mg uz 10 kg ķM. Piena paraugus analizēja, izmantojot augstas izšķirtspējas šķidrumhromatogrāfijas metodi ar cietās fāzes ekstrakciju. Ārstēšanas laikā pienā konstatēja tilozīna atliekas, un 36 stundas pēc pēdējās devas ievadīšanas tās bija mazākas par tilozīnam noteikto MRL govs pienā (50 µg/kg), bet 48 stundas pēc pēdējās ārstēšanas devas tās vairs nebija nosakāmas.

Otru pētījumu veica ar Najdi šķirnes aitām, kurām ievadīja 200 mg/ml tilozīna (Tylan 200)⁷. Šā pētījuma mērķis bija novērtēt kinētiku un tilozīna atlieku samazināšanos aitas pienā un plazmā aitām laktācijas periodā pēc tilozīna vienreizējas intramuskulāras ievadīšanas ar devu 10 mg/kg ķM. Taču faktiskās atlieku koncentrācijas nebija norādītas, un pētījumu veica ar vienreizēju injekciju, nevis atkārtotām injekcijām. Tāpēc komiteja secināja, ka iegūtajiem datiem ir ierobežota vērtība attiecībā uz šo pārvērtēšanas procedūru.

Lai gan bija pieejami minētie atlieku pētījumi, aitas pienu uzskata par šaura lietojuma pārtikas produktu un aitas pienam piemērojamais ierobežojumu periodus var ekstrapolēt no govs piena ierobežojumu periodiem saskaņā ar CVMP nekaitīguma vadlīnijām un atlieku datiem piemērojamām prasībām farmaceitiskām veterinārām zālēm, kas paredzētas šaurākai lietošanai vai mazāk izplatītām sugām (MUMS)/ ierobežotam tirgum (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 – 1. red.). Šādu pieeju ierosināja daži šīs procedūras ietekmētie reģistrācijas apliecību īpašnieki, un CVMP to atbalstīja.

Turklāt Apvienotā FAO/PVO pārtikas piedevu ekspertu komiteja (JECFA) tās 66. sēdē pārskatīja tilozīnu un salīdzināja tilozīna atlieku elimināciju govs un aitas pienā (JECFA, 2006⁸). Rezultāti liecina, ka no aitas piena tilozīna atliekas izzūd ātrāk nekā no govs piena. Divas dienas pēc pēdējās devas ievadīšanas tilozīnu vairs nevarēja noteikt aitas pienā. Tādējādi šie dati liecina, ka pienam piemērojamā ierobežojumu perioda ekstrapolēšana 1:1 no govīm uz aitām ir pamatota.

Diskusija

Šī pārvērtēšanas procedūra attiecas uz 50 zālēm. No tām 49 zālēm sastāvs ir ļoti līdzīgs. Šīm 49 zālēm palīgvielas ir benzilspirts un propilēnglikols (koncentrācijas dažādām zālēm nedaudz atšķiras), kā arī dažādas pH līmeni korigējošas vielas nelielās koncentrācijās. Vienas zāles satur polietilēnglikolu 400, nevis propilēnglikolu. Uzskata, ka nelielas to pašu palīgvielu koncentrāciju atšķirības neietekmē atlieku elimināciju no injekcijas vietas, taču dažādi šķīdinātāji var ietekmēt preparāta viskozitāti un attiecīgi var iespaidot atlieku absorbciju no injekcijas vietas. Tā kā ierobežojumu periodu nosaka pēc audiem injekcijas vietā, nevar pamatot atlieku datu ekstrapolēšanu no propilēnglikolu saturošām zālēm uz zālēm, kas satur polietilēnglikolu 400.

CVMP tika nodrošināts LKP principiem atbilstošs atlieku pētījums ar tilozīna šķīdumu injekcijām, kurā veica zāļu intramuskulāru ievadīšanu aitām. Pētījumu veica ar zālēm Tylosin/Anafasis, kas satur kā

⁶ Nagy, J., Popelka, P., Sokol, J., Turek, P., & Neuschl, J. (2001). The excretion of tylosin residues in ewes milk after its experimental administration. *Folia Veterinaria (Slovak Republic)*.

⁷ Al-Wabel, N. A. (2008). The pharmacokinetics and milk residual behaviour of tylosin in lactating Najdi ewes. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 9(2), 138-143

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

palīgvielas benzilspirtu un propilēnglikolu. Iepriekš minētā iemesla dēļ datus no šā pētījuma nevarēja ekstrapolēt uz vienīgajām zālēm, kas kā palīgvielu satur polietilēnglikolu 400 (Tilocen, reģistrācijas apliecības īpašnieks: A. Nikolakopoulos S.A). Lai gan šim pētījumam konstatēja vairākas nepilnības (konkrētāk tas, ka ārstēto dzīvnieku skaits ($n = 3$) bija mazāks, nekā prasīts VICH GL 48 vadlīnijās, dzīvnieki bija ļoti jauni (vidējā $\text{KM} = 12 \text{ kg}$) un injekcijas vietā ņemtie paraugi neietvēra paraugus no ārējā apļa), rezultāti liecina, ka injekcijas vieta ir audi, pēc kuriem nosaka ierobežojumu periodu, un šā atlieku pētījuma rezultātus izmantoja, lai noteiktu ierobežojumu periodu 49 no 50 zālēm, uz kurām attiecas šī procedūra.

Pēc pēdējās devas ievadīšanas 21. dienā atlieku koncentrācijas injekcijas vietā visos gadījumos bija zemākas par tilozīnam noteikto MRL aitas gaļai, kas ir $100 \mu\text{g/kg}$. Taču, lai risinātu konkrētas datu kopas nepilnības, uzskatīja, ka papildus ir jāpiemēro 30 % drošības koeficients, rezultātā iegūstot 28 dienu ierobežojumu periodu. Tā kā šīs zāles var tikt izmantotas pieaugušām aitām un tad ir vajadzīgi lielāki injekcijas tilpumi, ir arī teorētiski aprēķināts, ka par piecām dienām ilgāks ierobežojumu periods (tas ir, kopumā 33 dienas) būtu pietiekams lielākam tilpumam, kas nepieciešams, lai ārstētu aitas ar ķermeņa masu līdz 50 kg, un maksimālais tilpums tad būtu 2,5 ml. Taču ātrums, ar kādu notiek absorbcija no injekcijas vietas, ir atkarīgs no kompleksiem faktoriem, un bez specifiskiem atlieku datiem ir grūti kvantitatīvi noteikt injekcijas tilpuma/injekcijas vietas palielināšanas ietekmi uz absorbcijas ātrumu.

Tiek norādīts, ka pašlaik vairākām šīs pārvērtēšanas procedūras tvērumā ietilpstošajām zālēm ir noteikts 42 dienu ilgs ierobežojumu periods attiecībā uz gaļu un subproduktiem. Komiteja uzskatīja, ka ierobežojumu periodu harmonizēšana šīs pārvērtēšanas procedūras tvērumā ietilpstošām 49 zālēm, nosakot 42 dienu ilgu ierobežojumu periodu aitas gaļai un subproduktiem, būtu piesardzīga pieeja patērētāju drošības garantēšanai (proti, lai nodrošinātu, ka atliekas injekcijas vietā ir mazākas par tilozīnam noteikto MRL attiecībā uz gaļu ($100 \mu\text{g/kg}$)), jo 42 dienas ilgs ierobežojumu periods būtu pietiekams arī tad, ja izdalīšanās ātrums samazinātos par vairāk nekā 250 %, un garantētu patērētāju drošību, ja injekcijas tilpumu ierobežotu līdz 2,5 ml vienā injekcijas vietā. Tomēr attiecībā uz aitām ar ķermeņa masu virs 50 kg CVMP iesaka devu dalīt uz divām injekcijas vietām (maksimālais injekcijas tilpums vienā vietā 2,5 ml).

Attiecībā uz ierobežojumu perioda noteikšanu aitas pienam netika iesniegts neviens patentēts atlieku eliminācijas pētījums ar aitām. Tomēr CVMP tika iesniegti divi publiski pieejami^{9,10} pētījumi. Vienā no abiem publicētajiem pētījumiem nebija datu, ko varētu izmantot šajā pārvērtēšanas procedūrā. Otrā publiski pieejamajā pētījumā konstatēja, ka 36 stundas pēc pēdējās devas ievadīšanas tilozīna atliekas aitas pienā bija mazākas par tilozīnam noteikto MRL govju pienā ($50 \mu\text{g/kg}$), un 48 stundas pēc pēdējās ārstēšanas devas tās vairs nebija nosakāmas.

Tomēr aitas pienu uzskata par šaura lietojuma pārtikas produktu, un aitas pienam piemērojamus ierobežojumu periodus var ekstrapolēt no govju piena ierobežojumu periodiem saskaņā ar CVMP nekaitīguma vadlīnijām un atlieku datiem piemērojamām prasībām farmaceitiskām veterinārām zālēm, kas paredzētas šaurākai lietošanai vai mazāk izplatītām sugām (MUMS)/ ierobežotam tirgum (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 – 1. red.). Atsauces zālēm Tylan 200 ierobežojumu periods attiecībā uz aitas pienu ir 108 stundas, un tas ir tāds pats, kā vairumā dalībvalstu šīm zālēm noteikts attiecībā uz govju pienu. Tādēļ CVMP ierosina harmonizēt attiecīgajām zālēm piemērojamo ierobežojumu periodu pienam līdz 108 stundām, izmantojot iepriekš minētajās vadlīnijās aprakstīto procedūru.

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. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Veterināro zāļu komitejai (CVMP) lūdza izskatīt visus pieejamos atlieku eliminācijas datus par tilozīnu saturošām veterinārām zālēm, kas pieejamas kā šķīdums injekcijām intramuskulārai ievadīšanai aitām, un ieteikt ierobežojumu periodus gaļai, subproduktiem un pienam no ārstētajām aitām.

Ieguvumu novērtējums

Lai gan šajā pārvērtēšanas procedūrā netika īpaši vērtēta attiecīgo zāļu efektivitāte, uzskata, ka vērtējamās zāles efektīvi ārstē un novērš infestācijas, kas ietver grampozitīvu mikroorganismu ierosinātas elpceļu infekcijas un grampozitīvu mikroorganismu izraisītu mastītu.

Riska novērtējums

Šajā pārvērtēšanas procedūrā netika vērtēta attiecīgo veterināro zāļu kvalitāte, drošums mērķa dzīvnieku sugām, drošums lietotājam un risks videi.

Tika konstatēts risks saistībā ar apstiprināto ierobežojumu periodu ilgumu attiecībā uz aitām (gaļu, subproduktiem un pienu), jo dažām zālēm tas var būt pārāk īss, lai līdz ierobežojumu perioda beigām tilozīna atliekas pagūtu nokristies zem atļautā MRL līmeņa visos ēdamajos audos, tāpēc rodas risks patērētājiem, kuri lieto gaļu, subproduktus un pienu, kas iegūti no aitām pēc ārstēšanas ar šīm zālēm.

Pamatojoties uz patentētu atlieku eliminācijas pētījumu ar aitu audiem, 49 no procedūras tvērumā ietilpstošajām zālēm varēja noteikt 42 dienas ilgu ierobežojumu periodu attiecībā uz aitas gaļu un subproduktiem. Datus ekstrapolēja, pamatojoties uz palīgvielu sastāvu attiecīgajās zālēs.

Zinātnisko publikāciju dati liecina, ka tilozīna atliekas no aitas piena izzūd ātrāk nekā no govs piena. Saskaņā ar CVMP nekaitīguma vadlīnijām un atlieku datiem piemērojamām prasībām farmaceitiskām veterinārām zālēm, kas paredzētas šaurākai lietošanai vai mazāk izplatītām sugām (MUMS)/ ierobežotam tirgum (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 – 1. red.), govs pienam piemērojamais ierobežojumu periods 108 stundas ir noteikts arī par ierobežojumu periodu aitas pienam.

Par zālēm, kas satur palīgvielu polietilēnglikolu 400 (Tilocen, reģistrācijas apliecības īpašnieks: A. Nikolakopoulos S.A), nav pieejami atlieku eliminācijas dati, lai noteiktu ierobežojumu periodu aitas gaļai, subproduktiem un pienam.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Lai gādātu par to patērētāju drošību, kuri lieto ēdienus un pārtikas produktus, kas iegūti no dzīvniekiem pēc ārstēšanas ar tilozīnu saturošām zālēm, Eiropas Komisija ir noteikusi tilozīna MRL ēdamajos aitu audos. Lai tilozīna atliekas nokristos zem MRL līmeņa, laikam starp ārstēšanu un kaušanu jābūt pietiekami ilgam.

Komiteja uzskatīja, ka benzilspirtu un propilēnglikolu saturošajām 49 zālēm piemērošās koncentrāciju atšķirības neizraisīs atšķirīgu absorbcijas ātrumu no injekcijas vietas. Taču, tā kā ierobežojumu periodu nosaka pēc audiem injekcijas vietā, nevar izslēgt, ka polietilēnglikolu 400 saturošajām zālēm (Tilocen, reģistrācijas apliecības īpašnieks: A. Nikolakopoulos S.A), ņemot vērā šīs palīgvielas ietekmi uz zāļu viskozitāti, atšķiras ātrums, ar kādu atliekas uzsūcas no injekcijas vietas. Tāpēc ekstrapolēšana nav pamatota.

Viens no procedūrā iesaistītajiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem iesniedza LKP principiem atbilstošu atlieku eliminācijas pētījumu, un, lai gan pētījuma plānojumam konstatēja vairākas nepilnības, tā dati ļāva ieteikt 42 dienu ilgu ierobežojumu periodu gaļai un subproduktiem no dzīvniekiem, kas ārstēti ar 49 no 50 vērtētajām zālēm, proti, zālēm, kas satur 50 mg/ml un 200 mg/ml

tilozīnu, kas pieejamas kā šķīdums injekcijām intramuskulārai ievadīšanai aitām un satur benzilspirtu un propilēnglikolu kā palīgvielas.

Zinātnisko publikāciju dati liecina, ka no aitas piena atliekas izzūd ātrāk nekā no govs piena. Aitas pienu uzskata par šaura lietojuma pārtikas produktu, un saskaņā ar CVMP nekaitīguma vadlīnijām un atlieku datiem piemērojamām prasībām farmaceitiskām veterinārām zālēm, kas paredzētas šaurākai lietošanai vai mazāk izplatītām sugām (MUMS)/ ierobežotam tirgum (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 – 1. red.) aitas pienam piemērojamās ierobežojumu periodus var ekstrapolēt no govs piena. Ievērojot šo pieeju, aitas pienam var noteikt ierobežojumu periodu 108 dienas.

CVMP kā papildu riska mazināšanas pasākumu apsvēra maksimālā injekcijas tilpuma ierobežošanu līdz 2,5 ml aitām ar ķermeņa masu līdz 50 kg. Attiecībā uz aitām ar ķermeņa masu virs 50 kg CVMP iesaka devu dalīt uz divām injekcijas vietām.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Nemot vērā pārvērtēšanas procedūras pamatojumu un pieejamos datus, CVMP secināja, ka 49 no 50 zālēm, kuras visas kā palīgvielu satur benzilspirtu un propilēnglikolu, ierobežojumu periods gaļai un subproduktiem, ko iegūst no ārstētajām aitām, jāmaina uz 42 dienām, un ierobežojumu periods pienam, kas iegūts no ārstētajām aitām, jāmaina uz 108 stundām, lai garantētu patērētāju drošību.

Šīm attiecīgajām 49 veterinārajām zālēm vispārējā ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā (skatīt III pielikumu).

Par zālēm Tilocen (reģistrācijas apliecības īpašnieks: A. Nikolakopoulos S.A), kas satur tilozīnu, ir pieejamas kā šķīdums injekcijām lietošanai mērķa sugai aitām un satur polietilēnglikolu 400, nebija pieejami nekādi dati, ko varētu izmantot atbilstošu ierobežojumu periodu noteikšanai, garantējot, ka 42 dienas pēc ārstēšanas atliekas būs zemākas par tilozīnam noteikto MRL aitām.

Tāpēc komiteja uzskata, ka veterinārajām zālēm Tilocen (reģistrācijas apliecības īpašnieks: A. Nikolakopoulos S.A), kas satur tilozīnu, ir pieejamas kā šķīdums injekcijām lietošanai mērķa sugai aitām un satur polietilēnglikolu 400, ieguvuma un riska attiecība nav pozitīva, jo nav pietiekamu datu par atlieku elimināciju aitām, lai pamatotu 42 dienu ilgu ierobežojumu periodu aitas gaļai un subproduktiem un 108 stundu ierobežojumu periodu aitas pienam. Tāpēc šīm zālēm komiteja iesaka mainīt esošo reģistrācijas apliecību, lai no tās svītrotu jebkādas norādes uz mērķa sugu aitas.

Pamatojums grozījumu izdarīšanai zāļu aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā

Tā kā:

- pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, 49 vērtēto zāļu sastāvs ir ļoti līdzīgs. Šīm 49 zālēm minētās palīgvielas ir benzilspirts un propilēnglikols, kā arī dažādas pH līmeni koriģējošas vielas nelielās koncentrācijās. Tāpat domājams, ka benzilspirta un propilēnglikola, kā arī pH koriģētāju koncentrāciju atšķirības neietekmē atlieku absorbciju no injekcijas vietas. Tikai vienām procedūrā ietilpstošajām zālēm (Tilocen, reģistrācijas apliecības īpašnieks: A. Nikolakopoulos S.A) kā šķīdinātāju izmanto polietilēnglikolu 400, nevis propilēnglikolu. Tā kā propilēnglikola un polietilēnglikola 400 viskozitāte atšķiras, nevar izslēgt nozīmīgu ietekmi uz absorbciju un atlieku elimināciju no injekcijas vietas un attiecīgi ietekmi uz ierobežojumu periodu;
- tika iesniegts LKP principiem atbilstošs atlieku pētījums ar tilozīna šķīduma injekcijām, ievadot intramuskulāri aitām, un no tā varēja noteikt ierobežojumu periodus gaļai un subproduktiem no aitām, kuras ārstētas ar 49 vērtētajām zālēm, proti, tām, kas kā palīgvielas satur benzilspirtu un

propilēnglikolu. Šo ierobežojumu periodu uzskatīja par pietiekamu un drošu patērētājiem, ja tiek ierobežots injekcijas tilpums;

- nebija pieejams neviens piemērots atlieku eliminācijas pētījums, kura rezultātus varētu ekstrapolēt uz zālēm Tilocen (reģistrācijas apliecības īpašnieks: A. Nikolakopoulos S.A), kas satur tilozīnu, ir pieejamas kā šķīdums injekcijām lietošanai mērķa sugai aitām un kā palīgvielu satur polietilēnglikolu 400;
- aitu piens ir šaura lietojuma pārtikas produkts un aitas pienam piemērojamos ierobežojumu periodus var ekstrapolēt no govju piena ierobežojumu periodiem. Turklāt publiski pieejamie dati liecina, ka atliekas no aitas piena izzūd ātrāk nekā no govju piena, un tās nebija nosakāmas 48 stundas pēc pēdējās ārstēšanas devas;
- pamatojoties uz pieejamajiem datiem, CVMP uzskatīja, ka ierobežojumu periodi gaļai, subproduktiem un pienam no ārstētajām aitām ir jāmaina, lai gūtu pārliecību par patērētāju drošību, lietojot visas vērtētās veterinārās zāles, kas minētas I pielikumā, izņemot Tilocen (reģistrācijas apliecības īpašnieks: A. Nikolakopoulos S.A);
- pamatojoties uz pieejamajiem datiem, CVMP uzskatīja, ka nevar noteikt ierobežojumu periodu gaļai, subproduktiem un pienam no aitām, kas ārstētas ar Tilocen (reģistrācijas apliecības īpašnieks: A. Nikolakopoulos S.A), kā norādīts I pielikumā,

CVMP ieteica veikt izmaiņas reģistrācijas apliecībās tilozīnu saturošām veterinārajām zālēm, kas pieejamas kā šķīdums injekcijām intramuskulārai lietošanai aitām, lai ieviestu grozījumus zāļu aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā saskaņā ar ieteiktajām izmaiņām zāļu informācijā, kā aprakstīts III pielikumā.

III pielikums

Zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas attiecīgo punktu izmaiņas

A. I pielikumā minētajām zālēm Tilocen (reģistrācijas apliecības īpašnieks: Nikolakopoulos S.A)

No zāļu apraksta, marķējuma un zāļu lietošanas instrukcijas ir jādzēš visas atsauces uz mērķa sugas aitām.

B. Visām pārējām I pielikumā minētajām zālēm

Zāļu apraksts

4.9 Devas un lietošanas veids

Aitām ar ķermeņa masu virs 50 kg injekcija ir jāsadala uz divām injekcijas vietām (maksimālais injekcijas tilpums vienā injekcijas vietā 2,5 ml).

4.11 Ierobežojumu periods(-i)

Aitas:

Gaļa un subprodukti: 42 dienas.

Piens: 108 stundas.

Marķējums

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS

Aitas:

Gaļa un subprodukti: 42 dienas.

Piens: 108 stundas.

Lietošanas instrukcija

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

Aitām ar ķermeņa masu virs 50 kg injekcija ir jāsadala uz divām injekcijas vietām (maksimālais injekcijas tilpums vienā injekcijas vietā 2,5 ml).

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS

Aitas:

Gaļa un subprodukti: 42 dienas.

Piens: 108 stundas.