

Aneks I

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy
weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt,
dróg podania i wnioskodawców / podmiotów
odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie
do obrotu w państwach członkowskich**

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Austria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło cielęta owce kozy świnie psy	domięśniowo
Belgia	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo
Belgia	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Bułgaria	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Chorwacja	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Cypr	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Dania	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Dania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Dania	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Estonia	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Finlandia	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Francja	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Francja	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Francja	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Francja	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Francja	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Niemcy	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Niemcy	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Niemcy	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Niemcy	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	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo
Grecja	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Węgry	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Węgry	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Węgry	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Irlandia	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo
Irlandia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Irlandia	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Irlandia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo
Włochy	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Włochy	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie psy	domięśniowo
Włochy	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Włochy	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo
Włochy	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Łotwa	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Holandia	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo
Polska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Polska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Polska	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo
Polska	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Portugalia	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Portugalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Portugalia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Portugalia	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	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo
Rumunia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Rumunia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo
Słowacja	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Słowacja	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo
Słowenia	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Hiszpania	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Hiszpania	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	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Hiszpania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Hiszpania	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło owce kozy świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Szwecja	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)
Wielka Brytania	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca / Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Wielka Brytania	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo
Wielka Brytania	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	Tylosin	roztwór do wstrzykiwań	200,000 IU/ml	bydło świnie	domięśniowo powoli dożylnie (bydło)

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Ogólne podsumowanie oceny naukowej weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tylozynę podawanych pozajelitowo i przeznaczonych do leczenia mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. u bydła (zob. Aneks I)

1. Wprowadzenie

Tylozyna jest antybiotykiem makrolidowym wytwarzanym przez *Streptomyces fradiae*. Wykazuje działanie głównie wobec bakterii Gram-dodatnich i mikoplazmy. Nie wykazuje skuteczności wobec *Enterobacteriaceae*. Tylozyna oraz jej sole fosforanowe i szczawianowe są stosowane w lekach weterynaryjnych do leczenia chorób wywołanych przez organizmy wrażliwe. Może być podawana drogą doustną lub pozajelitową. Makrolidy są klasyfikowane jako środki przeciwdrobnoustrojowe o decydującym znaczeniu zarówno w leczeniu ludzi, jak i zwierząt. Tylozyny nie stosuje się jednak do leczenia ludzi.

Finlandia odnotowała, że istnieją weterynaryjne produkty lecznicze zawierające tylozynę podawane pozajelitowo i przeznaczone do leczenia mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. (lub *Mycoplasma bovis*) u bydła, które są obecnie dopuszczone do obrotu lub oczekują na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej.

Mastitis wywołane przez *M. bovis* różni się na kilka sposobów od zakażeń wywołanych przez większość bardziej powszechnych patogenów będących przyczyną mastitis (np. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Często choroba atakuje więcej niż jedną lokalizację i następuje znaczny spadek produkcji mleka. Patogen jest silnie zakaźny i powoduje poważne straty ekonomiczne.

Finlandia odnotowała, że w bieżącej literaturze naukowej brak jest potwierdzenia dla wskazania „mastitis wywołane przez *Mycoplasma bovis* u bydła”, natomiast powszechnie twierdzi się, że nie ma przeciwdrobnoustrojowych metod leczenia przeciw mastitis wywołanemu przez mikoplazmę.

Finlandia uznała, że nieskuteczne leczenie mastitis wywołanego przez mikoplazmę przy zastosowaniu tylozyny stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi i zwierząt, ponieważ opóźnia właściwe rozpoznanie, umożliwia rozprzestrzenianie się patogenu na inne krowy, wstrzymuje skuteczne/rozsądne środki kontroli i zwiększa ryzyko rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe z powodu ich zbędnego użycia.

Wobec tego 22 czerwca 2016 r. Finlandia zainicjowała procedurę arbitrażową na mocy art. 35 dyrektywy 2001/82/WE, dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tylozynę podawanych pozajelitowo i przeznaczonych do leczenia mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. Do Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) zwrócono się o dokonanie przeglądu dostępnych danych i bieżącej wiedzy naukowej i przekazanie opinii na temat, czy w drukach informacyjnych dla powyższych produktów należy uwzględnić, utrzymać, zmienić lub usunąć wskazanie „mastitis wywołane przez *Mycoplasma* spp. u bydła”.

2. Omówienie dostępnych danych

Zastosowanie tylozyny jako leku weterynaryjnego omówiono w dokumencie analitycznym CVMP dotyczącym zastosowania makrolidów, linkozamidów i streptogramin (MLS) u zwierząt hodowanych do produkcji żywności w Unii Europejskiej: rozwój oporności i wpływ na zdrowie ludzi i zwierząt (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Komitet stwierdził, że wskazania do stosowania powinny zostać

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

ograniczone do tych o udowodnionej skuteczności i należy unikać ogólnych wskazań bez solidnych podstaw klinicznych. W przypadku starszych produktów, dla których dane są nieliczne, w stosowanych przypadkach należy dokonać ponownego przeglądu i weryfikacji wskazań na podstawie aktualnej wiedzy naukowej.

W ramach tej procedury żaden z zainteresowanych wnioskodawców/podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie przekazał danych na potwierdzenie zastosowania tylozyny podawanej pozajelitowo w leczeniu mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. u bydła. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla referencyjnego produktu leczniczego „Tylan 200 mg/ml”, firma Elanco Animal Health, zgodziła się z zasygnalizowanymi obawami i stwierdziła, że brak jest wiarygodnych danych z badań przedklinicznych i klinicznych na poparcie przedmiotowego wskazania. Podmiot odpowiedzialny zaproponował więc usunięcie *Mycoplasma* spp. ze wskazań w leczeniu mastitis u bydła dla stosownych produktów do wstrzykiwań zawierających tylozynę w Unii Europejskiej.

Mycoplasma spp. wywołują różne zakażenia, w tym choroby układu oddechowego, zapalenie ucha środkowego, zapalenie stawów i mastitis u bydła na całym świecie. Podstawowym patogenem wśród tego rodzaju bakterii jest *Mycoplasma bovis*, którą wyizolowano po raz pierwszy w USA w latach 60. XX wieku z mastitis u bydła. Od tego czasu patogen rozprzestrzenił się wśród bydła na całym świecie i powoduje poważne straty ekonomiczne w dotkniętych chorobą stadach.

Mastitis wywołwane przez *M. bovis* różni się na kilka sposobów od zakażeń wywołanych przez większość bardziej powszechnych patogenów będących przyczyną mastitis (np. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). *M. bovis* jest silnie zakaźnym patogenem wymion, który na ogół wywołuje mastitis atakujące kilka lokalizacji ze względu na zdolność rozprzestrzeniania hematologicznego. Objawy kliniczne są różne, ale znacząca jest zwykle utrata mleka. Zakażone krowy zewnętrznie mogą pozostać normalne, z niewielkimi objawami klinicznymi, nawet w ciężkich przypadkach. Zakażone mleko może się wydawać normalne, ale może także zawierać ropę lub nieprawidłowe i przebarwione wydzieliny. Poza rozprzestrzenianiem się na inne lokalizacje możliwy jest także hematologiczny rozsiew mikoplazmy do innych części ciała, np. stawów, układu oddechowego i uszu. Mikoplazma rozprzestrzenia się także łatwo poprzez zakażone mleko lub sprzęt do dojenia; niewykryte lub nieskutecznie leczone mastitis u krowy może więc w końcu doprowadzić do licznych zakażeń u zwierząt w różnym wieku.

Mikoplazma nie wzrasta na konwencjonalnych pożywkach, co utrudnia rozpoznanie. Wymagane są specjalne pożywki i atmosfera, a okres inkubacji jest długi (7-10 dni). Z tych samych przyczyn trudne jest badanie wrażliwości *Mycoplasma* spp. W czasie gdy tylozyna została po raz pierwszy dopuszczona do obrotu nie była dostępna metodyka badania wrażliwości uzgodniona na poziomie międzynarodowym i nie istnieje ona do tej pory.

Znacznie szybszą identyfikację *M. bovis* umożliwiają aktualne technologie takie jak reakcja łańcuchowa polimerazy (*Polymerase Chain Reaction*, PCR). Czas oznaczenia został skrócony do kilku godzin w porównaniu z niemal dwoma tygodniami wymaganymi dla konwencjonalnej hodowli. Do wykrywania zakażenia w stadzie można wykorzystywać badanie przesiewowe mleka luzem w zbiorniku, a na podstawie pobierania próbek zbiorczych lub indywidualnych można dalej śledzić zwierzęta będące nosicielami i nowe zakażenia.

Pomimo udoskonalonych technologii diagnostycznych głównym wyzwaniem w rozpoznaniu mastitis wywołanego przez mikoplazmę (i ocenie powodzenia terapii przeciwdrobnoustrojowej) pozostaje fakt, że patogen może okresowo rozprzestrzeniać się w mleku zakażonych krow.

W 1977 r. Jasper ² opisał naturalne ustąpienie choroby jako niemożliwe do przewidzenia i rozpoznał niebezpieczeństwo okresowo zakażających krów. Te ustalenia zostały od tej pory zweryfikowane. W badaniu Biddle i wsp., 2003³, próbki mleka pobierano codziennie przez 28 dni od 10 krów mlecznych zakażonych *Mycoplasma* spp. i posiewano bezpośrednio na agar do hodowli mikoplazmy w celu oceny wzorców nosicielstwa. W 29% próbek złożonych (81/280) i 43% próbek mleka z danej lokalizacji (433/1008) nie uzyskano wzrostu mikoplazmy. Autorzy stwierdzili, że ryzyko nieprawidłowego rozpoznania wzrasta, gdy wiele próbek mleka nie zostanie przebadanych. Ujemny wynik hodowli po leczeniu mógł być przedtem fałszywie interpretowany jako wyleczenie bakteriologiczne, chociaż obecnie wiadomo, że jest on po prostu cechą charakterystyczną zakażenia.

Jasper był także jedną z pierwszych osób, które zakwestionowały skuteczność środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu mastitis wywołanego przez mikoplazmę. Informował on o badaniach różnych środków przeciwdrobnoustrojowych, w tym tylozyny. Szczegółowe informacje na temat eksperymentów dotyczących leczenia są ograniczone, ale ogółem opisał on wyniki jako niesatysfakcjonujące. Odsetek krów z dodatnim wynikiem badania na obecność *M. bovis* po 5 dniach leczenia tylozyną (3g/krowę/dobę, domięśniowo) wynosił aż 53% (8/15) (Jasper (1977)). Dawka wynosząca 3 g/krowę/dobę mieści się w zakresie dawek powszechnie zatwierdzonych w Europie, tzn. 4-10 mg/kg/dobę domięśniowo.

W wyniku szczegółowego przeszukiwania literatury w celu wyszukania nowych danych na temat skuteczności tylozyny w leczeniu mastitis wywołanego przez mikoplazmę nie ujawniono badań oryginalnych. Opublikowanych zostało natomiast kilka obszernych artykułów przeglądowych dotyczących mastitis wywołanego przez mikoplazmę (Pfützner i Sachse (1996)⁴, Nicholas i Ayling (2003)⁵, Gonzalez i Wilson (2003)⁶, Maunsell i wsp. (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas i wsp. (2016)⁹). Wspólnym poglądem podzielanym w tych przeglądach jest, że mastitis wywołane przez mikoplazmę jest nieuleczalne lub nie reaguje na leczenie przeciwdrobnoustrojowe i że szybka identyfikacja zakażonych zwierząt ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania rozprzestrzenianiu się patogenu w stadzie.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wprowadzenie

Celem procedury arbitrażowej było rozpatrzenie dostępnych danych i bieżącej wiedzy naukowej dotyczącej skuteczności preparatów tylozyny podawanych pozajelitowo dopuszczonych do leczenia mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. u bydła.

Ocena korzyści

Żaden z wnioskodawców/podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie przekazał danych z badań przedklinicznych ani klinicznych na potwierdzenie wspomnianego wskazania i nie stwierdzono korzyści ze stosowania tylozyny w leczeniu mastitis wywołanego przez

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

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

Mycoplasma spp. Te weterynaryjne produkty lecznicze są także wskazane do leczenia kilku innych chorób, w tym zakażeń układu oddechowego i pokarmowego, ale te wskazania nie są objęte zakresem niniejszej procedury arbitrażowej.

Ocena ryzyka

Tylozyna należy do makrolidów, które klasyfikuje się jako środki przeciwdrobnoustrojowe o decydującym znaczeniu zarówno w leczeniu ludzi, jak i zwierząt. Powszechnie uznaje się, że stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych powoduje zwiększenia ryzyka oporności, a zatem dla zminimalizowania ryzyka przeniesienia tej oporności na ogół społeczeństwa i zwierzęta należy unikać wszelkich zbędnych zastosowań.

M. bovis jest wysoce zakaźnym patogenem wymion, który łatwo ulega rozprzestrzenieniu. Stanowi duży problem dla produkcji mleka i dobrostanu zwierząt w zaatakowanych stadach i powoduje poważne straty ekonomiczne. Poza mastitis *Mycoplasma* spp. wywołują zakażenia układu oddechowego, zapalenie stawów i zapalenie ucha (środkowego) u młodego i starszego bydła. Nieskuteczne leczenie mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. tylozyną opóźnia prawidłowe rozpoznanie, wstrzymuje skuteczne środki kontroli i umożliwia rozprzestrzenianie się patogenu na inne zwierzęta w stadzie, a co za tym idzie ryzyko dla zdrowia i dobrostanu zwierząt oraz zwiększenie zapotrzebowania na leczenie przeciwdrobnoustrojowe i rozwój antybiotykooporności.

Monitorowanie braku skuteczności jest elementem weterynaryjnego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Ocena rzeczywistego poziomu braku skuteczności tylozyny w leczeniu „mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. u bydła” wyłącznie na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest jednak trudna, o ile nie niemożliwa, z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo bardzo rzadkich zgłoszeń takich zdarzeń niepożądanych dla środków przeciwdrobnoustrojowych.

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

Komitet uznał, że wszystkie odniesienia do wskazań „mastitis wywołane przez *Mycoplasma* spp. u bydła” lub „mastitis wywołane przez *Mycoplasma bovis* u bydła” należy usunąć z druków informacyjnych dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tylozynę podawanych pozajelitowo.

Z uwagi na to, że wyżej wymienione wskazania są zawarte w drukach informacyjnych tych weterynaryjnych produktów leczniczych od wielu lat, Komitet uznał, że należy podać informację dotyczącą usunięcia tego wskazania. Do druków informacyjnych produktów należy zatem wprowadzić następujące ostrzeżenie: „Dane dotyczące skuteczności nie potwierdzają zastosowania tylozyny do leczenia mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. u bydła”.

Ocena i wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Na podstawie dostępnych informacji Komitet uznał, że leczenie mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. u bydła przy zastosowaniu weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tylozynę podawanych pozajelitowo nie jest skuteczne. Ponadto Komitet stwierdził, że nieskuteczne leczenie przeciwdrobnoustrojowe tylozyną opóźnia prawidłowe rozpoznanie, wstrzymuje skuteczne środki kontroli i umożliwia rozprzestrzenianie się patogenu, a co za tym idzie stwarza ryzyko dla dobrostanu zwierząt, powodujące poważne straty ekonomiczne i ryzyko zwiększonego wykorzystania leczenia przeciwdrobnoustrojowego i rozwoju antybiotykooporności.

Komitet uznał, że pod warunkiem usunięcia wskazań „mastitis wywołane przez *Mycoplasma* spp. u bydła” lub „mastitis wywołane przez *Mycoplasma bovis* u bydła” dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tylozynę podawanych pozajelitowo stosunek korzyści do ryzyka dla tych produktów można nadal uznawać za pozytywny.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że

- wobec braku danych z badań przedklinicznych i klinicznych i w świetle bieżącej wiedzy naukowej CVMP uznał, że leczenie mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. u bydła przy zastosowaniu weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tylozynę podawanych pozajelitowo nie jest skuteczne;
- CVMP uznał, że nieskuteczne leczenie mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. u bydła tylozyną opóźnia prawidłowe rozpoznanie, wstrzymuje skuteczne środki kontroli i umożliwia rozprzestrzenianie się patogenu, a co za tym idzie ryzyko dla zdrowia i dobrostanu zwierząt, powodujące poważne straty ekonomiczne i zwiększenie ryzyka antybiotykooporności z uwagi na zwiększenie zapotrzebowania na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Komitet uznał zatem, że nie można utrzymywać wskazań „mastitis wywołane przez *Mycoplasma* spp. u bydła” lub „mastitis wywołane przez *Mycoplasma bovis* u bydła”;

CVMP zalecił zmianę pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tylozynę podawanych pozajelitowo i przeznaczonych do leczenia mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. (zob. Aneks I) w celu zmiany treści charakterystyk produktów leczniczych, oznakowania i ulotek dołączanych do opakowań zgodnie z zaleconymi zmianami w informacjach o produkcie określonymi w aneksie III. Ponadto tego wskazania nie należy uwzględniać w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu oczekujących na zatwierdzenie (zob. aneks I).

Aneks III

**Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki,
oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej produktu
leczniczego weterynaryjnego**

Charakterystyka produktu leczniczego weterynaryjnego

4.2 Wskazania do stosowania

W stosownych przypadkach należy usunąć wskazanie „mastitis wywołane przez *Mycoplasma* spp. u bydła”. W przypadkach gdy we wskazaniu dla danego produktu szczegółowo określono patogen wywołujący mastitis jako *Mycoplasma bovis*, takie wskazanie również należy usunąć.

W przypadku wszystkich produktów należy dodać:

4.5 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Dane dotyczące skuteczności nie potwierdzają zastosowania tylozyny do leczenia mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. u bydła.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

W stosownych przypadkach należy usunąć szczegółowe zalecenie dotyczące dawkowania związane z „mastitis wywołanym przez *Mycoplasma* spp. u bydła”. W przypadkach gdy we wskazaniu dla danego produktu szczegółowo określono patogen wywołujący mastitis jako *Mycoplasma bovis*, takie instrukcje dawkowania również należy usunąć.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

W stosownych przypadkach należy usunąć wszelkie odniesienia do „mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. lub *Mycoplasma bovis* u bydła”.

Oznakowanie opakowań:

W stosownych przypadkach należy usunąć wszelkie odniesienia do „mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. lub *Mycoplasma bovis* u bydła”.

Ulotka dołączona do opakowania:

4. WSKAZANIA LECZNICZE

W stosownych przypadkach należy usunąć wskazanie „mastitis wywołane przez *Mycoplasma* spp. u bydła”. W przypadkach gdy we wskazaniu dla danego produktu szczegółowo określono patogen wywołujący mastitis jako *Mycoplasma bovis*, takie wskazanie również należy usunąć.

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

W stosownych przypadkach należy usunąć szczegółowe zalecenie dotyczące dawkowania związane z „mastitis wywołanym przez *Mycoplasma* spp. u bydła”. W przypadkach gdy we wskazaniu dla danego produktu szczegółowo określono patogen wywołujący mastitis jako *Mycoplasma bovis*, takie instrukcje dawkowania również należy usunąć.

W przypadku wszystkich produktów należy dodać:

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Dane dotyczące skuteczności nie potwierdzają zastosowania tylozyny do leczenia mastitis wywołanego przez *Mycoplasma* spp. u bydła.