

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunków zwierząt, dróg podania, wnioskodawców oraz podmiotów odpowiedzialnych w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, psy, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Austria	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Bułgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Bułgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tylozyna	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Koty, bydło, psy, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Bułgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, psy, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Bułgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tylozyna	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Koty, bydło, psy, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Bułgaria	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Dania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Dania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Dania	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Estonia	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Francja	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Francja	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Owce	Owce: podanie domięśniowe
Francja	Huvepharma NV	PHARMASIN 200	Tylozyna	200	Roztwór do	Bydło, kozy,	Owce:

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS		mg/ml	wstrzykiwań	świnie, owce	podanie domięśniowe
Francja	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Owce	Owce: podanie domięśniowe
Francja	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Grecja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Grecja	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Winian tylozyny	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Grecja	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Grecja	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Winian tylozyny	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie, psy, koty	Owce: podanie domięśniowe
Grecja	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Winian tylozyny	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie, psy, koty	Owce: podanie domięśniowe
Hiszpania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
	2600 Antwerpen Belgium	INJECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO					domięśniowe
Hiszpania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INJECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Hiszpania	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INJECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Irlandia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Irlandia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Irlandia	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Litwa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tylozyna	50 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Koty, bydło, psy, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Litwa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
		ożkoms					
Łotwa	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Łotwa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Niemcy	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Niemcy	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Niemcy	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Polska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Polska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Polska	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	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Portugalia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Portugalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Rumunia	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Winian tylozyny	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Owce	Owce: podanie domięśniowe
Rumunia	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Winian tylozyny	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Owce	Owce: podanie domięśniowe
Rumunia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Rumunia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Węgry	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Węgry	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Włochy	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe
Włochy	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylozyna	200 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, kozy, świnie, owce	Owce: podanie domięśniowe

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyk produktu leczniczego, oznakowań opakowań i ulotek informacyjnych

Ogólne podsumowanie naukowej oceny produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających tylozynę w postaci roztworu do wstrzykiwań, przeznaczonych do podawania owcom (patrz aneks I)

1. Wprowadzenie

Tylozyna jest antybiotykiem makrolidowym wytwarzanym przez *Streptomyces fradiae*. Wykazuje działanie głównie wobec bakterii Gram-dodatnich i mikoplazm. Nie wykazuje skuteczności wobec *Enterobacteriaceae*. Tylozyna oraz jej sole fosforanowe i winianowe są stosowane w lekach weterynaryjnych do leczenia chorób wywoływanych 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.

Wniosek został złożony zgodnie z art. 13 ust.1 dyrektywy 2001/82/WE, to znaczy wniosek odtwórczy, w ramach procedury zdecentralizowanej, dla produktu leczniczego weterynaryjnego Tylovectin zawierającego 200 mg tylozyny w mililitrze, z Francją jako referencyjnym państwem członkowskim (FR/V/0323/001/DC). Produktem referencyjnym jest Tylan 200, roztwór do wstrzykiwań, dopuszczony do obrotu w różnych państwach członkowskich.

Wniosek dla produktu generycznego (Tylovectin) dotyczył bydła, świń, owiec i kóz jako docelowych gatunków zwierząt, co jest zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu referencyjnego (Tylan 200) we Francji. Jednak w niektórych państwach członkowskich, w tym w Holandii, produkt referencyjny nie został dopuszczony do obrotu z przeznaczeniem do stosowania u owiec.

Okres karencji na mięso owiec, proponowany w przypadku produktu generycznego Tylovectin wynosił 42 dni, tak jak dla francuskiego produktu referencyjnego Tylan 200.

Z treści informacji o produkcie referencyjnym (Tylan 200) przedstawionej przez referencyjne państwo członkowskie Francję wynika, że okres karencji dla owiec ustalono w wyniku ekstrapolacji danych dotyczących okresu karencji dla bydła, wynoszącego 28 dni. Nie były dostępne szczegółowe dane dotyczące pozostałości dla owiec.

Zgodnie z aktualnymi przepisami prawa i stosownymi wytycznymi, w przypadku wszystkich głównych gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, okresy karencji oparte na maksymalnych limitach pozostałości należy ustalić na podstawie danych dotyczących zanikania pozostałości u każdego z gatunków. Owce (użytkowane w kierunku pozyskiwania mięsa) uważa się za główny gatunek zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność. Wytyczne Komitetu ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (CVMP) w sprawie wymagań dotyczących danych w zakresie bezpieczeństwa i pozostałości dla weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do rzadkich zastosowań lub stosowania u rzadkich gatunków / na ograniczony rynek („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–wer.1)¹ dopuszczają

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

ekstrapolację okresu karencji dla różnych gatunków zwierząt, ale tylko z gatunków głównych na gatunki o mniejszym znaczeniu.

Ze względu na brak danych dotyczących zanikania pozostałości u głównego gatunku zwierząt, czyli owiec, Holandia uznała, iż okres karencji dla produktu referencyjnego (Tylan 200) w przypadku owiec nie został dostatecznie uzasadniony. Dlatego nie ma pewności, czy okres karencji dla produktu referencyjnego w przypadku owiec jest właściwy.

Zwrócono uwagę na to, że w przypadku owiec (mleko, tkanki jadalne) w UE zatwierdzone są różne okresy karencji dla produktów leczniczych weterynaryjnych w postaci roztworu do wstrzykiwań zawierających tylozynę, przeznaczonych do podawania owcom, np. dla tkanek jadalnych owiec – od 8 dni do 42 dni; dla mleka owiec – od 4 dni do 7 dni. Z tego względu Holandia uznała, że dla ochrony bezpieczeństwa konsumentów w Unii konieczne jest przekazanie sprawy do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (CVMP w celu weryfikacji wszelkich dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości produktu oraz zalecenie okresów karencji dla owiec (tkanki jadalne oraz mleko).

2. Omówienie dostępnych danych

Skład jakościowy i ilościowy

Otrzymano informacje dotyczące składu kwestionowanych produktów ($n = 50$). W trzech spośród tych produktów stężenie tylozyny wynosiło 50 mg/ml, natomiast w pozostałych 47 produktach stężenie wynosiło 200 mg/ml.

Niezależnie od zawartości tylozyny, skład 49 rozpatrywanych produktów jest bardzo podobny. W przypadku tych produktów substancje pomocnicze to alkohol benzylowy i glikol propylenowy (w stężeniach nieznacznie różniących się w poszczególnych produktach), a także różne substancje służące do wyrównywania pH, w niewielkich stężeniach. Wśród 49 produktów większość zawiera jako substancję czynną wolną tylozynę, natomiast tylko pięć produktów zawiera winian tylozyny. Uznano, że postacie chemiczne substancji czynnej (tylozynę wolną lub winian tylozyny) zachowują się podobnie (FAO, 2006²) i można spodziewać się, iż tylozyna będąca słabą zasadą o wartości pK_a 7,73, w warunkach fizjologicznych (tj. przy pH 7,4) jonizuje i tworzy sole. Dlatego stwierdzono, że postać chemiczna nie wpływa na wchłanianie pozostałości z tkanek (w tym także z miejsca podania). Stwierdzono także, że różnice stężeń alkoholu benzylowego i glikolu propylenowego oraz substancji służących do wyrównywania pH również nie mają wpływu na wchłanianie pozostałości z tkanek i z miejsca podania.

W jednym produkcie (Tilocen) zamiast glikolu propylenowego użyto jako rozpuszczalnika glikolu polietylenowego 400. Chociaż uznano, że drobne różnice stężeń tych samych substancji pomocniczych nie mają wpływu na zanikanie pozostałości, różne rozpuszczalniki mogą wpływać na lepkość produktu, co może zakłócać wchłanianie. W istocie, opublikowane dane wskazują na to, że szybkość wchłaniania z miejsca podania jest odwrotnie proporcjonalna do lepkości produktu (im większa lepkość, tym wolniejsze tempo wchłaniania) (Kakemi i wsp., 1972³). Zważywszy na to, że lepkość glikolu propylenowego jest inna niż lepkość glikolu polietylenowego 400, nie można wykluczyć istotnego wpływu na wchłanianie i zanikanie pozostałości, a w konsekwencji na okresy karencji roztworów tylozyny do wstrzykiwań zawierających te różne substancje pomocnicze.

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.

Zanikanie pozostałości w tkankach owiec

Dwa spośród zainteresowanych podmiotów odpowiedzialnych przedstawiły dwa badania dotyczące zanikania pozostałości. Wyników jednego z nich nie można było wykorzystać ze względu na brak danych dotyczących stężeń pozostałości w miejscu podania. Drugim przedstawionym badaniem było badanie pozostałości zgodne z dobrą praktyką laboratoryjną przeprowadzone u owiec z użyciem roztworu tylozyny do wstrzykiwań, podawanego drogą domięśniową. Zastosowano w nim produkt Tylosin/Anafasis zawierający alkohol benzylowy i glikol propylenowy jako substancje pomocnicze. Na podstawie wyników badania potwierdzono, że miejsce wstrzyknięcia jest tkanką decydującą o długości okresu karencji. Danych z tego badania nie można było wykorzystać jako podstawy do ekstrapolacji okresu karencji dla jedyne go produktu zawierającego jako substancję pomocniczą glikol polietylenowy 400 (Tilocen, podmiot odpowiedzialny: A. Nikolakopoulos S.A), gdyż nie da się wykluczyć różnic między tymi dwoma produktami dotyczących wchłaniania pozostałości z miejsca podania (z uwagi na różnice lepkości produktów zawierających różne substancje pomocnicze), jak wspomniano w punkcie powyżej.

Wyniki tego badania pozostałości zostały wykorzystane do ustalenia okresów karencji dla pozostałych 49 spośród 50 rozpatrywanych produktów, tj. dla wszystkich produktów uznanych za porównywalne pod względem jakościowym w odniesieniu do substancji pomocniczych.

Badanie pozostałości przeprowadzono u owiec, którym co 12 godzin przez 3 kolejne dni podawano dawkę 10 mg/kg masy ciała (m.c.). Stężenie tylozyny w tkankach (mięśnie, tłuszcz, wątroba, nerki i miejsce podania) oznaczano zwalidowaną metodą chromatografii cieczowej wysokosprawnej 3, 7, 10 i 21 dni po leczeniu. Zalecany schemat leczenia i dawka produktu Tylosin/Anafasis to 10 mg/kg m.c. podawane przez 3–5 dni, chociaż w przypadku większości produktów zaleca się tylko 3 dni leczenia. Zwierzętom uczestniczącym w badaniu lek podawano dwa razy dziennie, a nie raz dziennie, jak to jest zwykle zalecane, dlatego plan badania można uznać za odpowiadający najgorszej z możliwych sytuacji. Jednak w tym badaniu znaleziono dodatkowe mankamenty, na przykład liczba leczonych zwierząt (n=3) była mniejsza od liczby wymaganej w wytycznych dla rejestracji produktów weterynaryjnych VICH GL 48⁴, zwierzęta były bardzo młode (średnia masa ciała 12 kg), a w przypadku pobierania próbek z miejsca podania nie uwzględniono próbki z tkanek otaczających miejsce podania.

Po analizie przy użyciu zalecanego oprogramowania statystycznego EMA (WT 1.4) danych dotyczących pozostałości w miejscu podania stwierdzono, że nie zostały spełnione wszystkie wymagania statystyczne (tj. test F). Dlatego Komitet zastosował „alternatywną” metodę określania okresu karencji, zgodnie z opisem w wytycznych CVMP dotyczących podejścia do harmonizacji okresów karencji (EMA/CVMP/036/95)⁵. Dwadzieścia jeden dni po podaniu ostatniej dawki stężenie pozostałości we wszystkich próbkach pobranych z miejsca podania było niższe od ustalonego maksymalnego limitu pozostałości (ang. maximum residue limit, MRL) dla tylozyny w mięsie owiec wynoszącego 100 µg/kg. Ze względu na ograniczoną liczbę leczonych zwierząt (n=3), ich masę ciała (średnio 12 kg), a w konsekwencji niewielką objętość wstrzyknięcia wymaganą w leczeniu tych trzech jagniąt (0,6 ml), a także na brak analizy próbek z pierścienia wokół miejsca podania uznano za konieczne zastosowanie 30-procentowego współczynnika bezpieczeństwa, w wyniku czego otrzymano okres karencji 28 dni.

Należy zauważyć, że produkt ten może być stosowany u dorosłych owiec i że dorosłe owce wymagałyby podania większych objętości. Ponieważ okres karencji ustalono biorąc pod uwagę utrzymywanie się pozostałości w miejscu podania, a większa objętość podania może skutkować wyższym stężeniem pozostałości w miejscu podania, u dorosłych owiec, którym tylozynę podaje się

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](#)

domięśniowo wymagany byłby dłuższy okres karencji. Zważywszy że, zgodnie z aktualnymi standardami, badania dotyczące zanikania pozostałości należałoby przeprowadzić u zwierząt reprezentatywnych dla populacji docelowej, nie było możliwe uzyskanie takich danych w kontekście tej procedury arbitrażowej. Aby rozwiązać problem braku danych dotyczących dorosłych owiec można byłoby zalecić ograniczenie podania objętości stosowanej w dostępnym badaniu pozostałości prowadzonym z użyciem produktu Tylosin/Anafasis (0,6 ml), jednak uważa się to za nieodpowiednie zarówno ze względów praktycznych, jak i ze względu na dobrostan zwierząt, ponieważ ograniczenie objętości podania skutkowałoby podawaniem dorosłym owcom każdej dawki terapeutycznej w 8–10 porcjach.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących pozostałości ustalono, że leczenie owcy ważącej 50 kg wymagałoby podania objętości 2,5 ml. Odpowiada to zdeponowaniu w miejscu podania tylozyny w ilości około czterokrotnie większej od stosowanej w dostępnym badaniu pozostałości, wynoszącej 0,6 ml. Na podstawie danych z dostępnego badania pozostałości ustalono, że okres półtrwania ($T_{1/2}$) konieczny do wchłonięcia leku z miejsca podania wynosi około dwóch dni. Teoretycznie, gdyby tempo wchłaniania w przypadku podania większej objętości było takie samo, jakie określono dla objętości 0,6 ml, okres karencji należałoby wydłużyć o około 5 dni, co daje w sumie 33 dni (21 dni plus współczynnik bezpieczeństwa 30% i dodatkowo 5 dni). Niemniej jednak zgłaszano, że tempo wchłaniania z miejsca podania zależy od szeregu czynników (np. podanej objętości, substancji pomocniczych, lipofilności substancji czynnej), a bez szczegółowych danych dotyczących pozostałości trudno jest ocenić ilościowo wpływ zwiększenia podawanej objętości przypadającej na miejsce wstrzyknięcia na tempo wchłaniania.

Należy zaznaczyć, że okres karencji dla mięsa owiec dla wielu produktów wchodzących w zakres tej procedury, włącznie z produktem generycznym Tylovectin i produktem referencyjnym Tylan 200 zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu we Francji, wynosi 42 dni. Teoretycznie 42-dniowy okres karencji uwzględniałby zmniejszenie tempa uwalniania o ponad 250%. Jakkolwiek te teoretyczne wyliczenia nie mają pokrycia w danych naukowych, rozsądnie byłoby zakładać, że 42-dniowy okres karencji zagwarantowałby brak narażenia konsumentów na pozostałości, gdyby objętość wstrzykiwana w jedno miejsce miała być ograniczona do 2,5 ml.

W związku z tym i z uwagi na ograniczone dane oraz wspomniane wyżej względy Komitet uznał, że przyjęcie ujednoliconego okresu karencji wynoszącego 42 dni dla 49 spośród 50 rozpatrywanych produktów wchodzących w zakres niniejszej procedury arbitrażowej dla tkanek jadalnych owiec byłoby ostrożnym podejściem zapewniającym bezpieczeństwo konsumentów (tj. gwarantującym stężenie pozostałości w miejscu wstrzyknięcia poniżej wartości MRL ustalonej dla tylozyny w mięsie (100 µg/kg).

U owiec ważących ponad 50 kg CVMP zaleca podanie dawki w porcjach w dwóch miejscach.

Zanikanie pozostałości w mleku owiec

Nie przedłożono żadnych własnych badań dotyczących zanikania pozostałości u samic owcy, natomiast przedstawiono CVMP dwa badania ogólnodostępne. Pierwsze z nich przeprowadzono z zastosowaniem tylozyny o stężeniu 50 mg/ml (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Republika Czeska)⁶. W tym badaniu siedmiu samicom owcy (rasy Merynos słowacki) podawano domięśniowo tylozynę 50 mg/ml w dawce 100 mg na 10 kg m.c. przez pięć kolejnych dni. Próbkę mleka analizowano metodą chromatografii cieczowej wysokosprawnej z ekstrakcją do fazy stałej. Pozostałości tylozyny wykrywane były w mleku w trakcie leczenia, ich stężenie spadło poniżej wartości MRL ustalonej dla tylozyny w mleku krowim (50 µg/kg) 36 godzin po podaniu ostatniej dawki, a 48 godzin po podaniu ostatniej dawki leku były już niewykrywalne.

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)*.

Drugie badanie przeprowadzono u samic owcy rasy Najdi z zastosowaniem tylozyny 200 mg/ml (Tylan 200)⁷. Celem tego badania była ocena kinetyki oraz zanikania pozostałości tylozyny w mleku i osoczu samic owcy w okresie laktacji po pojedynczym wstrzyknięciu tylozyny drogą domięśniową w dawce 10 mg/kg m.c. Nie podano tu jednak rzeczywistych stężeń pozostałości, a badanie uwzględniało podanie pojedyncze, a nie podanie wielokrotne. W związku z tym Komitet uznał, że dane te mają ograniczoną wartość dla niniejszej procedury arbitrażowej.

Niezależnie od wspomnianych wyżej badań pozostałości, mleko owiec uważa się za artykuł żywnościowy o mniejszym znaczeniu, a okresy karencji dla niego można ekstrapolować z okresów karencji dla mleka krów, zgodnie z wytycznymi CVMP w sprawie wymagań dotyczących danych w zakresie bezpieczeństwa i pozostałości dla weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do rzadkich zastosowań lub stosowania u rzadkich gatunków / na ograniczony rynek (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–wer.1). Takie podejście zaproponowały niektóre z zainteresowanych podmiotów odpowiedzialnych, a CVMP je popiera.

Ponadto na swoim 66. posiedzeniu komitet JECFA przeprowadził analizę danych dotyczących tylozyny i porównał zanikanie pozostałości tylozyny w mleku krów i owiec (JECFA, 2006⁸). Wyniki wskazują na to, że poziom pozostałości tylozyny zmniejsza się szybciej w mleku owiec niż w mleku krów. Dwa dni po podaniu ostatniej dawki tylozyna nie była już wykrywalna w mleku owiec. Dane te wskazują zatem na to, że ekstrapolacja okresu karencji dla mleka krów na mleko owiec w stosunku 1:1 jest uzasadniona.

Omówienie

W zakres niniejszej procedury arbitrażowej wchodzi 50 produktów. Skład 49 rozpatrywanych produktów jest bardzo podobny. W przypadku tych produktów substancjami pomocniczymi są alkohol benzylowy i glikol propylenowy (w stężeniach nieznacznie różniących się w poszczególnych produktach), a także niewielkie ilości różnych substancji służących do wyrównywania pH. Pozostały produkt zawiera glikol polietylenowy 400 zamiast glikolu propylenowego. Chociaż uznano, że drobne różnice stężeń tych samych substancji pomocniczych nie mają wpływu na zanikanie pozostałości w miejscu podania, różne rozpuszczalniki mogą wpływać na lepkość produktów, co w konsekwencji zakłóca wchłanianie tych pozostałości z miejsca podania. Ponieważ miejsce podania jest tkanką decydującą o długości okresu karencji, ekstrapolacja danych dotyczących pozostałości produktów zawierających glikol propylenowy na produkty zawierające glikol polietylenowy 400 nie może być uzasadniona.

Komitetowi CVMP udostępniono badanie pozostałości zgodne z dobrą praktyką laboratoryjną prowadzone u owiec z użyciem roztworu tylozyny do wstrzykiwań podawanego drogą domięśniową. Użyto produktu Tylosin/Anafasis zawierającego jako substancje pomocnicze alkohol benzylowy i glikol propylenowy, dlatego danych z tego badania nie można było ekstrapolować na jedyny produkt zawierający substancję pomocniczą glikol polietylenowy 400 (Tilocen, podmiot odpowiedzialny: A. Nikolakopoulos S.A) z wymienionego wyżej powodu. Chociaż w badaniu stwierdzono liczne mankamenty (a w szczególności to, że liczba leczonych zwierząt (n=3) była mniejsza od liczby wymaganej w wytycznych dla rejestracji produktów weterynaryjnych VICH GL 48, zwierzęta były bardzo młode (średnia masa ciała 12 kg), a w przypadku pobierania próbek z miejsca podania nie uwzględniono próbki z tkanek otaczających miejsce podania), wykazano, że miejsce podania jest tkanką decydującą o długości okresu karencji, a wyniki uzyskane w tym badaniu pozostałości wykorzystano do ustalenia okresów karencji dla 49 spośród 50 rozpatrywanych produktów.

21 dni po podaniu ostatniej dawki stężenie pozostałości w miejscu podania było we wszystkich próbkach niższe od wartości MRL dla tylozyny w mięsie owiec wynoszącej 100 µg/kg. Ze względu na

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

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

braki danych za konieczne uznano zastosowanie 30-procentowego współczynnika bezpieczeństwa, w wyniku czego okres karencji wyniósł 28 dni. Produkt może być również stosowany u dorosłych owiec, które wymagają podawania większych objętości jednorazowych, wyliczono zatem teoretycznie, iż wydłużenie okresu karencji o pięć dni (czyli do 33 dni) pozwoliłoby uwzględnić zwiększoną objętość produktu konieczną do leczenia owiec ważących do 50 kg, i określić maksymalną objętość podawaną w jedno miejsce na 2,5 ml. Jednak tempo wchłaniania z miejsca podania zależy od licznych czynników, a bez szczegółowych danych dotyczących pozostałości trudno jest ocenić ilościowo wpływ zwiększenia wstrzykiwanej objętości przypadającej na miejsce podania na tempo wchłaniania.

Należy zauważyć, że 42-dniowy okres karencji dla tkanek jadalnych aktualnie obowiązuje dla kilku spośród produktów objętych niniejszą procedurą arbitrażową. Komitet uznał, że przyjęcie ujednoliczonego okresu karencji dla tkanek jadalnych owiec wynoszącego 42 dni dla wszystkich 49 rozpatrywanych produktów wchodzących w zakres niniejszej procedury arbitrażowej byłoby ostrożnym podejściem zapewniającym bezpieczeństwo konsumentów (tj. gwarantującym stężenie pozostałości w miejscu podania poniżej wartości MRL ustalonej dla tylozyny w mięsie (100 µg/kg), ponieważ taki okres karencji uwzględniłby zmniejszenie tempa uwalniania o ponad 250% i zapewniłby bezpieczeństwo konsumentów, gdyby wstrzykiwana objętość miała być ograniczona do 2,5 ml na miejsce podania. Natomiast u owiec ważących ponad 50 kg CVMP zaleca podzielenie dawki na dwie porcje podawane w różnych miejscach (maksymalna objętość podania przypadająca na jedno miejsce to 2,5 ml).

Jeśli chodzi o ustalenie okresów karencji dla mleka owiec, nie przedłożono żadnego własnego badania dotyczącego zanikania pozostałości u samic owcy, przedstawiono natomiast CVMP dwa badania^{9,10} dostępne w domenie publicznej. Jedno z tych badań nie dostarczyło danych, które można byłoby wykorzystać w ramach niniejszej procedury arbitrażowej. W drugim badaniu wykazano, że stężenie pozostałości w mleku owiec było niższe od wartości MRL ustalonej dla tylozyny w mleku krów (50 µg/kg) 36 godzin po podaniu ostatniej dawki i niewykrywalne 48 godzin po podaniu ostatniej dawki leku.

Ponieważ jednak mleko pochodzące od owiec uważa się za artykuł żywnościowy o mniejszym znaczeniu, okresy karencji na mleko owiec można ekstrapolować z okresów karencji dla mleka krów, zgodnie z wytycznymi CVMP w sprawie wymagań dotyczących danych w zakresie bezpieczeństwa i pozostałości dla produktów leczniczych weterynaryjnych przeznaczonych do rzadkich zastosowań lub stosowania u rzadkich gatunków / na ograniczony rynek (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–wer.1). W przypadku produktu referencyjnego Tylan 200 okres karencji dla mleka owiec wynosi 108 godzin i jest taki sam jak dla mleka krów dla tego samego produktu w większości państw członkowskich. Dlatego też CVMP proponuje przyjęcie ujednoliczonego okresu karencji na mleko dla rozpatrywanych produktów wynoszącego 108 godzin, zgodnie z podejściem przedstawionym we wspomnianych wyżej wytycznych.

3. Ocena bilansu korzyści/ryzyka

Wprowadzenie

CVMP został poproszony o dokonanie przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości produktów leczniczych weterynaryjnych w postaci roztworu do wstrzykiwań zawierających tylozynę przeznaczonych do podawania domięśniowego u owiec, oraz zalecanych okresów karencji dla tkanek jadalnych i mleka pochodzącego od leczonych owiec.

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

Ocena korzyści

Mimo że w ramach tej procedury arbitrażowej nie przeprowadzono specjalnej oceny skuteczności rozpatrywanych produktów u owiec, oceniane produkty uznaje się za skuteczne w leczeniu i profilaktyce zakażeń, w tym zakażeń dróg oddechowych wywoływanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie i zapalenia gruczołu mlekowego wywoływanego przez drobnoustroje Gram-dodatnie.

Ocena ryzyka

W ramach tej procedury arbitrażowej nie dokonano oceny jakości, bezpieczeństwa dla gatunku docelowego, bezpieczeństwa dla użytkownika ani ryzyka dla środowiska w odniesieniu do rozpatrywanych produktów leczniczych weterynaryjnych.

Zidentyfikowano zagrożenie dotyczące długości zatwierdzonych okresów karencji dla owiec (tkanki jadalne i mleko), które mogły nie zapewniać spadku poziomu pozostałości tylozyny poniżej zatwierdzonych wartości MRL we wszystkich tkankach jadalnych przed upływem okresu karencji, co narażało konsumentów tkanek jadalnych i mleka pochodzących od owiec leczonych tymi produktami na ryzyko .

Na podstawie wyników badania własnego dotyczącego zanikania pozostałości w tkankach owiec można określić okres karencji na tkanki jadalne owiec wynoszący 42 dni dla 49 rozpatrywanych produktów. Przeprowadzono ekstrapolację danych w oparciu o skład substancji pomocniczych rozpatrywanych produktów.

Dane z piśmiennictwa wykazały, że stężenie pozostałości tylozyny zmniejsza się szybciej w mleku owiec niż w mleku krów. Zgodnie z wytycznymi CVMP w sprawie wymagań dotyczących danych w zakresie bezpieczeństwa i pozostałości dla produktów leczniczych weterynaryjnych przeznaczonych do rzadkich zastosowań lub stosowania u rzadkich gatunków / na ograniczony rynek (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–wer.1) ustalono, że okres karencji wynoszący 108 godzin dla mleka krów będzie również okresem karencji dla mleka owiec.

W przypadku produktu zawierającego jako substancję pomocniczą glikol polietylenowy 400 (Tilocen, podmiot odpowiedzialny: A. Nikolakopoulos S.A) nie są dostępne odpowiednie dane dotyczące zanikania pozostałości, umożliwiające ustalenie okresu karencji dla tkanek jadalnych i mleka owiec.

Zarządzanie ryzykiem lub środki ograniczające ryzyko

W celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów żywności i produktów spożywczych pochodzących od zwierząt leczonych produktami zawierającymi tylozynę Komisja Europejska ustaliła wartości MRL dla tylozyny w tkankach jadalnych owiec. Aby umożliwić spadek poziomu pozostałości pochodnych tylozyny poniżej wartości MRL, konieczne jest zachowanie dostatecznego odstępu czasu między leczeniem a ubojem.

Komitet uznał, że w przypadku 49 produktów zawierających alkohol benzylowy i glikol propylenowy różnice stężeń nie spowodują różnic tempa wchłaniania produktu z miejsca podania. Ponieważ jednak miejsce podania jest tkanką decydującą o długości okresu karencji, w przypadku produktu zawierającego glikol polietylenowy 400 (Tilocen, podmiot odpowiedzialny: A. Nikolakopoulos S.A), ze względu na wpływ tej substancji pomocniczej na lepkość produktu, nie można wykluczyć innego tempa wchłaniania się pozostałości z miejsca podania, zatem ekstrapolacja nie jest uzasadniona.

Jeden z podmiotów odpowiedzialnych uczestniczących w procedurze przedstawił badanie dotyczące zanikania pozostałości przeprowadzone zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej i chociaż w planie tego badania stwierdzono liczne mankamenty, dane umożliwiły zalecenie 42-dniowego okresu karencji dla tkanek jadalnych dla 49 spośród 50 rozpatrywanych produktów, tj. produktów w postaci roztworu do wstrzykiwań, zawierających 50 mg/ml i 200 mg/ml tylozyny oraz alkohol benzylowy i

glikol propylenowy jako substancje pomocnicze, przeznaczonych do podawania domięśniowego u owiec.

Dane z piśmiennictwa wskazywały na to, że stężenie pozostałości zmniejsza się szybciej w mleku pochodzącym od owiec niż w mleku krów. Mleko owiec uważa się za artykuł żywnościowy o mniejszym znaczeniu, a zgodnie z wytycznymi CVMP w sprawie wymagań dotyczących danych w zakresie bezpieczeństwa i pozostałości dla produktów leczniczych weterynaryjnych przeznaczonych do rzadkich zastosowań lub stosowania u rzadkich gatunków / na ograniczony rynek (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–wer.1) okres karencji dla mleka krów można ekstrapolować na okres karencji dla mleka owiec. Zgodnie z tym podejściem można ustalić okres karencji dla mleka owiec na 108 godzin.

CVMP uwzględnił dodatkowy środek minimalizacji ryzyka w postaci ograniczenia maksymalnej objętości podania do 2,5 ml u owiec o masie ciała 50 kg lub mniejszej. U owiec o masie ciała ponad 50 kg CVMP zaleca podanie dawki w porcjach w dwa miejscach podania.

Ocena i ustalenia dotyczące bilansu korzyści/ryzyka

Po rozważeniu podstaw do wszczęcia procedury arbitrażowej oraz dostępnych danych CVMP stwierdził, że w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów w przypadku 49 spośród 50 produktów (czyli wszystkich zawierających alkohol benzylowy i glikol propylenowy jako substancje pomocnicze) okresy karencji dla tkanek jadalnych leczonych owiec należy zmienić na 42 dni, a okresy karencji dla mleka pozyskiwanego od leczonych owiec należy zmienić na 108 godzin.

W przypadku tych 49 produktów leczniczych weterynaryjnych ogólny bilans korzyści/ryzyka pozostaje pozytywny, pod warunkiem wprowadzenia zalecanych zmian w drukach informacyjnych produktów (zob. Aneks III).

Dla produktu Tilocen (podmiot odpowiedzialny: A. Nikolakopoulos S.A) zawierającego tylozynę w postaci roztworu do wstrzykiwań przeznaczonego do stosowania u docelowego gatunku zwierząt, czyli owcy, i zawierającego glikol polietylenowy 400 jako substancję pomocniczą nie było dostępnych danych, które można by wykorzystać do określenia odpowiednich okresów karencji gwarantujących, że 42 dni po leczeniu stężenie pozostałości będzie niższe od wartości MRL ustalonych dla tylozyny u owiec.

Z tego względu Komitet uważa, że w przypadku produktu leczniczego weterynaryjnego Tilocen (podmiot odpowiedzialny: A. Nikolakopoulos S.A) zawierającego tylozynę w postaci roztworu do wstrzykiwań przeznaczonego do stosowania u owiec jako docelowego gatunku, i zawierającego glikol polietylenowy 400, bilans korzyści/ryzyka nie jest pozytywny, ponieważ brakuje dostatecznych danych dotyczących zanikania pozostałości u owiec, uzasadniających 42-dniowy okres karencji dla tkanek jadalnych owiec oraz 108 godzin dla mleka owiec. W związku z tym, Komitet zaleca zmianę dotychczasowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu tego produktu w celu usunięcia wszelkich odniesień do owiec jako gatunku docelowego.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotek informacyjnych

Zważywszy, że:

- na podstawie przedstawionych danych uznano, iż skład 49 rozpatrywanych produktów jest bardzo podobny. W przypadku tych produktów wymienione substancje pomocnicze to alkohol benzylowy i glikol propylenowy, a także różne substancje służące do wyrównywania pH w niewielkich stężeniach. Uznano, że różnice stężeń alkoholu benzylowego i glikolu propylenowego oraz substancji służących do wyrównywania pH nie mają wpływu na wchłanianie pozostałości z miejsca

podania. Tylko w jednym rozpatrywanym produkcie (Tilocen, podmiot odpowiedzialny: A. Nikolakopoulos S.A) zamiast glikolu propylenowego jako rozpuszczalnik użyty został glikol polietylenowy 400. Ponieważ lepkość glikolu propylenowego jest inna niż lepkość glikolu polietylenowego 400, nie można wykluczyć istotnego wpływu na wchłanianie i zanikanie pozostałości w miejscu podania, a w konsekwencji na okresy karencji;

- przedstawiono badanie pozostałości zgodne z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej, przeprowadzone z zastosowaniem roztworu do wstrzykiwań zawierającego tylozynę, podawanego domięśniowo u owiec, na podstawie którego można było ustalić okresy karencji dla tkanek jadalnych leczonych owiec dla 49 rozpatrywanych produktów, czyli tych zawierających jako substancje czynne alkohol benzylowy i glikol propylenowy. Okres karencji uznano za wystarczający i bezpieczny dla konsumentów, o ile podawana objętość jest ograniczona;
- nie udostępniono żadnego odpowiedniego badania dotyczącego zanikania pozostałości, którego wyniki można by było ekstrapolować na rozpatrywany produkt Tilocen (podmiot odpowiedzialny: A. Nikolakopoulos S.A) w postaci roztworu do wstrzykiwań zawierającego tylozynę, przeznaczony do stosowania u owiec jako gatunku docelowego, i zawierającego glikol polietylenowy 400 jako substancję pomocniczą;
- mleko pochodzące od owiec uważa się za artykuł żywnościowy o mniejszym znaczeniu, a okresy karencji dla mleka owiec można ekstrapolować z okresów karencji dla mleka krów. Ponadto dane dostępne w domenie publicznej wykazały, że stężenie pozostałości w mleku owiec zmniejsza się szybciej niż w mleku krów i może być niewykrywalne 48 godzin po podaniu ostatniej dawki leku;
- na podstawie dostępnych danych CVMP uznał, iż aby zapewnić bezpieczeństwo konsumentów, należy zmienić okresy karencji tkanek jadalnych i mleka pochodzącego od leczonych owiec w odniesieniu do wszystkich rozpatrywanych produktów leczniczych weterynaryjnych, o których mowa w Aneksie I, z wyjątkiem produktu Tilocen (podmiot odpowiedzialny: A. Nikolakopoulos S.A);
- na podstawie dostępnych danych CVMP uznał, iż nie można ustalić okresów karencji dla tkanek jadalnych i mleka pochodzącego od leczonych owiec dla produktu Tilocen (podmiot odpowiedzialny: A. Nikolakopoulos S.A), o którym mowa w Aneksie I.

CVMP zalecił zmianę pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych weterynaryjnych w postaci roztworu do wstrzykiwań zawierających tylozynę, przeznaczonych do podawania domięśniowego u owiec, polegającą na zmianie treści charakterystyk, oznakowania opakowań i ulotek informacyjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Aneksie III.

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyk produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

A. Dla produktu Tilocen wymienionego w Aneksie I (podmiot odpowiedzialny: Nikolakopoulos S.A)

Z charakterystyk produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej należy usunąć wszelkie odniesienia do owiec jako gatunku docelowego.

B. Dla wszystkich pozostałych produktów wymienionych w Aneksie I

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.9 Dawkowanie i droga podawania

U owiec ważących ponad 50 kg produkt powinien być podawany w dwóch porcjach w różne miejsca (objętość podawana w jedno miejsce nie może przekraczać 2,5 ml).

4.11 Okres(okresy) karencji

Owce:

Tkanki jadalne: 42 dni.

Mleko: 108 godzin.

Oznakowanie opakowań

8. OKRES KARENCJI

Owce:

Tkanki jadalne: 42 dni.

Mleko: 108 godzin.

Ulotka informacyjna

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA I SPOSÓB PODANIA

U owiec ważących ponad 50 kg produkt powinien być podawany w dwóch porcjach w różne miejsca (objętość podawana w jedno miejsce nie może przekraczać 2,5 ml).

10. OKRES KARENCJI

Owce:

Tkanki jadalne: 42 dni.

Mleko: 108 godzin.