

Príloha I

**Zoznam názvov, liekové formy, sily veterinárnych liekov,
druhy zvierat, cesty podania a žiadatelia / držitelia povolenia
na uvedenie na trh v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Rakúsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Rakúsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Rakúsko	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, teľatá, ovce, kozy, ošípané, psy	IM
Belgicko	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM
Belgicko	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Bulharsko	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Chorvátsko	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Cyprus	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Dánsko	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Dánsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Dánsko	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Estónsko	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Fínsko	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Francúzsko	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Francúzsko	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Francúzsko	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Francúzsko	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Francúzsko	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Nemecko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Nemecko	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Nemecko	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Nemecko	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	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM
Grécko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Maďarsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Maďarsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Maďarsko	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Írsko	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM
Írsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Írsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Írsko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Taliansko	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Taliansko	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané, psy	IM
Taliansko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Taliansko	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM
Taliansko	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Lotyšsko	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Holandsko	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM
Poľsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Poľsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Poľsko	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Poľsko	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Portugalsko	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Portugalsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Portugalsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Portugalsko	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	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Rumunsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Rumunsko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM
Slovenská republika	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Slovenská republika	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM
Slovinsko	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Španielsko	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM
Španielsko	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	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Španielsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Španielsko	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Lieková forma	Sila	Druhy zvierat	Cesta podania
Švédsko	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)
Spojené kráľovstvo	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM
Spojené kráľovstvo	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM
Spojené kráľovstvo	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	Tylozín	Injekčný roztok	200,000 IU/ml	Hovädzí dobytok, ošípané	IM pomaly IV (hovädzí dobytok)

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne
charakteristických vlastností lieku, označení obalu
a písomnej informácii pre používateľov**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia veterinárnych liekov obsahujúcich tylozín, ktoré sa podávajú parenterálne a sú určené na liečbu bovinnej mastitídy zapríčinennej druhom *Mykoplasma* (pozri prílohu I)

1. Úvod

Tylozín je makrolidové antibiotikum, ktoré produkuje mikroorganizmus *Streptomyces fradiae*. Je účinný najmä proti grampozitívnym baktériám a mykoplazmám. Nie je účinný proti čeladi *Enterobacteriaceae*. Tylozín a jeho fosfátové a tartarátové soli sa používajú vo veterinárnych liekoch na liečbu ochorení zapríčinených citlivými organizmami. Liek sa môže podávať perorálnou alebo parenterálnou cestou. Makrolidy sa považujú za kriticky dôležité antimikrobiálne lieky v humánnej aj veterinárnej medicíne, tylozín sa však v humánnej medicíne nepoužíva.

Fínsko konštatovalo, že existujú veterinárne lieky obsahujúce tylozín, ktoré sa podávajú parenterálne, sú určené na liečbu bovinnej mastitídy zapríčinennej druhom *Mykoplasma* (alebo *Mycoplasma bovis*) a v Európskej únii sú už povolené alebo ich povoľovanie prebieha.

Mastitída zapríčinená patogénom *M. bovis* sa v niekoľkých aspektoch odlišuje od infekcií, ktoré sú zapríčinené väčšinou častejších patogénov spôsobujúcich mastitídu (napr. druhy *Streptococcus* a *Staphylococcus*). Často je postihnutá viac než jedna štvrtina vemen a produkcia mlieka výrazne klesá. Tento patogén je vysoko nákazlivý a spôsobuje závažné ekonomické straty.

Fínsko konštatovalo, že v súčasnej odbornej literatúre sa nepodporuje indikácia „bovinná mastitída zapríčinená patogénom *Mycoplasma bovis*“, ale často sa uvádza, že k dispozícii nie sú žiadne možnosti antimikrobiálnej liečby bovinnej mastitídy zapríčinennej mykoplazmou.

Fínsko usúdilo, že neúčinná liečba tylozínom v prípade mastitídy zapríčinennej mykoplazmou predstavuje vážne obavy týkajúce sa zdravia zvierat a ľudí, pretože oddŕaľuje stanovenie správnej diagnózy, umožňuje šírenie patogénu na ďalšie kravy, bráni opatreniam na účinnú/obozretnú kontrolu a zvyšuje riziko rozvoja antimikrobiálnej rezistencie v dôsledku zbytočného používania antimikrobiálnych látok.

Fínsko preto 22. júna 2016 začalo postup pri predložení podnetu podľa článku 35 smernice 2001/82/ES pre veterinárne lieky obsahujúce tylozín, ktoré sa podávajú parenterálne a sú určené na liečbu bovinnej mastitídy zapríčinennej druhom *Mykoplasma*. Výbor pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) bol požiadaný, aby posúdil dostupné údaje a súčasné vedecké poznatky a aby predložil stanovisko, či sa indikácia „bovinná mastitída zapríčinená druhom *Mykoplasma*“ má udeliť, zachovať, zmeniť alebo odstrániť zinformácií uvedených liekov.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Použitie tylozínu ako veterinárneho lieku sa opisuje v diskusnom dokumente výboru CVMP, ktorý sa týka používania makrolidov, linkosamidov a streptogramínov (MLS) v Európskej únii v prípade druhov zvierat určených na produkciu potravín: rozvoj rezistencie a vplyv na zdravie ľudí a zvierat (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Výbor dospel k záveru, že indikácie na použitie sa majú obmedziť prednostne na tie, v prípade ktorých sa preukázala účinnosť, pričom sa treba vyhnúť všeobecným indikáciám bez pevného klinického základu. V prípade starších liekov, pre ktoré je k dispozícii málo

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

údajov, indikácie treba preskúmať a v prípade potreby zmeniť na základe súčasných vedeckých poznatkov.

V tomto postupe žiadny z príslušných žiadateľov/držiteľov povolenia na uvedenie na trh nepredložil údaje na podporu používania parenterálne podávaného tylozínu pri liečbe bovinnej mastitídy zapríčinennej druhom *Mykoplasma*. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre referenčný liek Tylan 200 mg/ml, spoločnosť Elanco Animal Health, súhlasila so vznesenými výhradami a dospela k záveru, že k dispozícii nie je dostatok spoľahlivých predklinických a klinických údajov na podporu príslušnej indikácie. Tento držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto navrhol vypustiť z indikácií bovinnej mastitídy druh *Mykoplasma* pre príslušné lieky v Európskej únii, ktoré obsahujú tylozín a podávajú sa formou injekcie.

Druh *Mykoplasma* spôsobuje u hovädzieho dobytku na celom svete rôzne infekcie vrátane respiračného ochorenia, zápalu stredného ucha, artritídy a mastitídy. Hlavným patogénom tohto druhu je patogén *Mycoplasma bovis*, ktorý bol prvý raz izolovaný v prípade bovinnej mastitídy v USA v 60. rokoch 20. storočia. Odvtedy sa rozšíril na hovädzí dobytok na celom svete a je známe, že spôsobuje závažné ekonomické straty v postihnutých stádach.

Mastitída zapríčinená patogénom *M. bovis* sa v niekoľkých aspektoch odlišuje od infekcií, ktoré sú zapríčinené väčšinou častejších patogénov spôsobujúcich mastitídu (napr. druhy *Streptococcus* a *Staphylococcus*). *M. bovis* je vysoko nákazlivý patogén postihujúci vemená a keďže sa šíri krvou, zvyčajne spôsobuje mastitídu v niekoľkých štvrtkách vemena. Klinické príznaky sú rôzne, ale zvyčajne dochádza k významnej strate mlieka. Infikované kravy sa môžu navonok javiť ako normálne a dokonca aj v závažných prípadoch sa vyskytuje málo klinických príznakov. Postihnuté mlieko sa môže zdať normálne, ale môže obsahovať hnis a/alebo abnormálne a sfarbené sekréty. Okrem šírenia do ďalších štvrtiek vemena sa mykoplasma môže šíriť krvou do ďalších častí tela, napr. do kĺbov, dýchacích ciest a uší. Mykoplasma sa ľahko šíri aj infikovaným mliekom alebo zariadením na dojenie; nezistená alebo neúčinne liečená mastitída u kravy preto napokon môže viesť k početným infekciám u zvierat rôzneho veku.

Mykoplazmy nerastú na bežných médiách, čo bráni v stanovení diagnózy. Sú potrebné špeciálne médiá a atmosféra a inkubačná doba je dlhá (7 – 10 dní). Z týchto dôvodov je ťažké otestovať citlivosť druhu *Mykoplasma*. Medzinárodne schválená metodika na testovanie citlivosti nebola k dispozícii v čase, keď bol tylozín prvýkrát povolený na veterinárne použitie, a ani doteraz nie je k dispozícii.

Súčasnými metódami, ako je polymerázová reťazová reakcia (PCR), umožnili výrazne rýchlejšiu identifikáciu patogénu *M. bovis*. Čas testu sa skrátil na hodiny v porovnaní s takmer dvoma týždňami potrebnými na bežnú kultiváciu. Na detekciu infekcie v stáde sa môže použiť rozbor mlieka z cisterien a spoločný a/alebo individuálny odber vzoriek od zvierat prenášajúcich infekciu, pričom sa ďalej sledujú nové infekcie.

Napriek zlepšeným diagnostickým metódam stále pretrvávajú hlavný problém v diagnostike mastitídy zapríčinennej mykoplazmou (a pri posudzovaní úspešnosti antimikrobiálnej liečby), že patogén sa môže vyskytovať v mlieku infikovaných kráv nepravidelne.

V roku 1977 Jasper² opísal prirodzené odznenie ochorenia ako nepredvídateľné a uznal nebezpečenstvo nepravidelného výskytu infekcie u kráv. Tieto zistenia sa odvtedy overili. V štúdiu, ktorú uskutočnili Biddle a kol., 2003³, sa denne odoberali vzorky mlieka počas 28 dní od desiatich dojnic infikovaných druhom *Mykoplasma* a priamo sa umiestňovali na agarové médium určené pre mykoplasmu s cieľom vyhodnotiť vzorce šírenia infekcie. V prípade 29 % spoločných vzoriek (81/280) a 43 % vzoriek mlieka

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

zo štvrtky vemená (433/1 008) Mykoplasma nerástla. Autori dospeli k záveru, že riziko stanovenia nesprávnej diagnózy je zvýšené, ak sa netestuje viac vzoriek mlieka. Negatívny výsledok kultivácie po liečbe mohol byť predtým nesprávne interpretovaný ako odstránenie bakteriálnej infekcie, hoci v súčasnosti je známe, že pre infekciu je to práve charakteristické.

Jasper patrí tiež k prvým, ktorí spochybnili účinnosť antimikrobiálnych liekov pri liečbe mastitídy zapríčinenej mykoplazmou. Opísal testovanie rôznych antimikrobiálnych liekov vrátane tylozínu. K dispozícii je málo podrobností o liečebných experimentoch, ich výsledky však opísal celkovo ako neuspokojivé. Podiel kráv s pozitívnym testom na patogén *M. bovis* po 5 dňoch liečby tylozínom (3 g/krava/deň i.m.) bol až 53 % (8/15) (Jasper (1977)). Dávka 3 g/krava/deň je v dávkovom rozsahu, ktorý sa v Európe bežne používa, t. j. 4 – 10 mg/kg/deň i.m.

Dôkladný výskum literatúry s cieľom zistiť nové údaje o účinnosti tylozínu pri liečbe mastitídy zapríčinenej mykoplazmou neodhalil žiadne pôvodné štúdie. Bolo uverejnených len niekoľko komplexných prehľadných článkov o mastitíde zapríčinenej mykoplazmou (Pfützner a Sachse (1996)⁴, Nicholas a Ayling (2003)⁵, Gonzalez a Wilson (2003)⁶, Maunsell a kol. (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas a kol. (2016)⁹). V týchto prehľadoch je uvedený spoločný názor, že mastitída zapríčinená mykoplazmou je neliečiteľná alebo nereaguje na antimikrobiálnu liečbu a že rýchla identifikácia infikovaných zvierat je rozhodujúcou pri zabráňovaní šíreniu patogénu v stáde.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Cieľom tohto postupu pri predložení podnetu bolo posúdiť dostupné údaje a súčasné vedecké poznatky o účinnosti parenterálne podávaných foriem tylozínu povolených na liečbu bovinnej mastitídy zapríčinenej druhom *Mykoplasma*.

Posúdenie prínosu

Žiadatelia/držitelia povolenia na uvedenie na trh nepredložili žiadne predklinické alebo klinické údaje na podporu indikácie a nezistili sa žiadne prínosy vyplývajúce z používania tylozínu pri liečbe mastitídy zapríčinenej druhom *Mykoplasma*. Tieto veterinárne lieky sú indikované aj na liečbu niekoľkých ďalších ochorení vrátane respiračných a gastrointestinálnych infekcií, ale tieto indikácie nespádajú do rozsahu pôsobnosti tohto postupu pri predložení podnetu.

Posúdenie rizika

Tylozín patrí k makrolidom, ktoré sú klasifikované ako kriticky dôležité antimikrobiálne lieky vo veterinárnej aj humánnej medicíne. Je všeobecne uznávanou skutočnosťou, že akékoľvek používanie antimikrobiálnych liekov zvyšuje riziko antimikrobiálnej rezistencie, a preto sa treba starostlivo vyhýbať ich zbytočnému používaniu s cieľom minimalizovať riziko prenosu tejto rezistencie na ľudí a zvieratá.

M. bovis je vysoko nákazlivý patogén postihujúci vemená, ktorý sa ľahko šíri. Predstavuje závažný problém pre produkciu mlieka a zdravie zvierat v postihnutých stádach a spôsobuje závažné

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

ekonomické straty. Okrem mastitídy druh *Mykoplasma* spôsobuje respiračné infekcie, artritídu a zápal (stredného) ucha u mladého aj starého hovädzieho dobytku. Neúčinná liečba tylozínom v prípade mastitídy zapríčinennej druhom *Mykoplasma* oddaľuje stanovenie správnej diagnózy, bráni účinným kontrolným opatreniam a umožňuje šírenie patogénu na ďalšie zvieratá v stáde, čím sa riskuje zdravie zvierat, zvyšuje potreba antimikrobiálnej liečby a rozvoj antimikrobiálnej rezistencie.

Monitorovanie nedostatočnej účinnosti je súčasťou systému farmakovigilancie veterinárnych liekov. Je však ťažké, ak nie nemožné, posúdiť skutočnú úroveň nedostatočnej účinnosti tylozínu pri liečbe „bovinnej mastitídy zapríčinennej druhom *Mykoplasma*“ len na základe farmakovigilančných údajov, keďže je veľmi pravdepodobné, že takéto nežiaduce udalosti spojené s antimikrobiálnymi liekmi sú hlásené veľmi zriedka.

Opatrenia na riadenie rizík alebo zmiernenie rizika

Výbor usúdil, že všetky odkazy na indikácie „bovinná mastitída zapríčinená druhom *Mykoplasma*“ alebo „bovinná mastitída zapríčinená patogénom *Mycoplasma bovis*“ sa majú vypustiť z informácií o lieku pre veterinárne lieky obsahujúce tylozín, ktoré sa podávajú parenterálne.

Kedže uvedené indikácie sú mnoho rokov zahrnuté v informáciách o týchto veterinárnych liekoch, výbor usúdil, že je potrebné uviesť informáciu o odstránení tejto indikácie a v informáciách o lieku preto treba pridať toto upozornenie: „Údaje o účinnosti nepodporujú používanie tylozínu na liečbu bovinnej mastitídy zapríčinennej druhom *Mykoplasma*.“

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Na základe dostupných informácií výbor usúdil, že liečba bovinnej mastitídy zapríčinennej druhom *Mykoplasma* veterinárnymi liekmi obsahujúcimi tylozín, ktoré sa podávajú parenterálne, nie je účinná. Výbor dospel tiež k záveru, že neúčinná antimikrobiálna liečba tylozínom oddaľuje stanovenie správnej diagnózy, bráni účinným kontrolným opatreniam a umožňuje šírenie patogénu, čím sa riskuje zhoršenie dobrých životných podmienok zvierat, spôsobujú sa závažné ekonomické straty a riziko zvýšeného používania antimikrobiálnych liekov a rezistencie.

Výbor usúdil, že ak sa z indikácie parenterálnych liekov obsahujúcich tylozín vypustia indikácie „bovinná mastitída zapríčinená druhom *Mykoplasma*“ alebo „bovinná mastitída zapríčinená patogénom *Mycoplasma bovis*“, pomer prínosu a rizika týchto liekov sa naďalej môže považovať za pozitívny.

Odôvodnenie zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

Kedže:

- vzhľadom na neprítomnosť predklinických alebo klinických údajov a vzhľadom na súčasné vedecké poznatky výbor CVMP usúdil, že liečba bovinnej mastitídy zapríčinennej druhom *Mykoplasma* veterinárnymi liekmi obsahujúcimi tylozín, ktoré sa podávajú parenterálne, nie je účinná,
- výbor CVMP usúdil, že neúčinná antimikrobiálna liečba tylozínom v prípade bovinnej mastitídy zapríčinennej druhom *Mykoplasma* oddaľuje stanovenie správnej diagnózy, bráni účinným kontrolným opatreniam a umožňuje šírenie patogénu, čím sa riskuje zhoršené dobrých životných podmienok zvierat, spôsobujú sa závažné ekonomické straty a zvýšenie rizika antimikrobiálnej rezistencie v dôsledku zvýšenej potreby antimikrobiálnej liečby. Výbor CVMP preto dospel k záveru, že indikácie „bovinná mastitída zapríčinená druhom *Mykoplasma*“ alebo „bovinná mastitída zapríčinená patogénom *Mycoplasma bovis*“ sa už nemôžu zachovať,

výbor CVMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre veterinárne lieky obsahujúce tylozín, ktoré sa podávajú parenterálne a sú určené na liečbu bovinnej mastitídy zapríčinennej druhom

Mykoplasma (pozri prílohu I) s cieľom zmeniť súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľov v súlade s odporúčanými zmenami v informáciách o lieku uvedenými v prílohe III. Táto indikácia sa okrem toho nemá udeliť v prípade žiadostí o povolenie na uvedenie na trh, ktorých posudzovanie prebieha (pozri prílohu I).

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.2 Indikácia (indikácie) na použitie

V prípade potreby vypustiť indikáciu „bovinná mastitída zapríčinená druhom *Mykoplazma*“. V prípadoch, keď indikácia pre konkrétny liek špecifikuje patogén spôsobujúci mastitídu ako *Mycoplasma bovis*, indikácia sa má tiež vypustiť.

[Pridať pre všetky lieky:](#)

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Údaje o účinnosti nepodporujú používanie tylozínu na liečbu bovinnej mastitídy zapríčinennej druhom *Mykoplazma*.

4.9 Dávkovanie a cesta podania lieku

V prípade potreby vypustiť všetky konkrétne odporúčania týkajúce sa dávkovania súvisiaceho s „bovinnou mastitídou zapríčinenou druhom *Mykoplazma*“. V prípadoch, keď indikácia pre konkrétny liek špecifikuje patogén spôsobujúci mastitídu ako *Mycoplasma bovis*, pokyn týkajúci sa dávkovania sa má tiež vypustiť.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

V prípade potreby vypustiť všetky odkazy na „bovinnú mastitídu zapríčinenú druhom *Mykoplazma* alebo *Mycoplasma bovis*“.

Označenie obalu:

V prípade potreby vypustiť všetky odkazy na „bovinnú mastitídu zapríčinenú druhom *Mykoplazma* alebo *Mycoplasma bovis*“.

Písomná informácia pre používateľov:

4. INDIKÁCIA(-E)

V prípade potreby vypustiť indikáciu „bovinná mastitída zapríčinená druhom *Mykoplazma*“. V prípadoch, keď indikácia pre konkrétny liek špecifikuje patogén spôsobujúci mastitídu ako *Mycoplasma bovis*, indikácia sa má tiež vypustiť.

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

V prípade potreby vypustiť všetky konkrétne odporúčania týkajúce sa dávkovania súvisiaceho s „bovinnou mastitídou zapríčinenou druhom *Mykoplazma*“. V prípadoch, keď indikácia pre konkrétny liek špecifikuje patogén spôsobujúci mastitídu ako *Mycoplasma bovis*, pokyn týkajúci sa dávkovania sa má tiež vypustiť.

[Pridať pre všetky lieky:](#)

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat:

Údaje o účinnosti nepodporujú používanie tylozínu na liečbu bovinnej mastitídy zapríčinennej druhom *Mykoplazma*.