

Príloha I

**Zoznam názvov, liekových foriem, síl veterinárnych liekov,
druhov zvierat, ciest podania, žiadateľov a držiteľov
povolenia na uvedenie na trh v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Spôsob podávania
Rakúsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Rakúsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Rakúsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Tylan 200 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Rakúsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Rakúsko	Vetoquinol Österreich GmbH Gußhausstraße 14/5 1040 Vienna Austria	Tylucyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Belgicko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Spôsob podávania
Belgicko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Belgicko	Eli Lilly Benelux NV Division Elanco Animal Health Markiesstraat 1 B-1000 Brussel Belgium	Tylan 200	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Belgicko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Belgicko	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Bulharsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	PHARMASIN 50 solution for injection	Tylozín báza	50 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Bulharsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -50 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tylozín báza	50 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Bulharsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Bulharsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Bulharsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Bulharsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Chorvátsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet, 200 mg/ml, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Chorvátsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl, 200 mg/mL, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Cyprus	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilosin 200 mg/ml Solution for Injection for pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Cyprus	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και χοίρους	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Česká republika	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet, 200mg/ml, Injekční roztok pro skot a prasata	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Česká republika	Vétoquinol s. r. o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	Tylucyl 200 mg/ml injekční roztok pro skot a prasata	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Dánsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Dánsko	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	TILJET	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Dánsko	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet.	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Dánsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Tylamasin	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Spôsob podávania
Dánsko	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 2100 København Ø Denmark	Tylucyl	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Estónsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Estónsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Estónsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Fínsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Fínsko	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan vet	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Francúzsko	Aniserve GmbH Geyerspergerstr. 27 80689 Munchen Germany	TYLOVECTIN 200 SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Spôsob podávania
Francúzsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Francúzsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Francúzsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Francúzsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Francúzsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution injectable pour bovis ovins caprins et porcins	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Francúzsko	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Spôsob podávania
Francúzsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Nemecko	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Tylobel 25%	Tylozín báza	250 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Nemecko	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Nemecko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Nemecko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goates	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Nemecko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Spôsob podávania
Nemecko	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Tylan 200	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Nemecko	Selectavet Dr. Otto Fischer Am Kögelberg 5 D-83629 Weyarn/Holzolling Germany	Tylosel-200	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Nemecko	Vetoquinol GmbH Reichenbachstr. 1 D-85737 Ismaning Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Grécko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Grécko	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455 Alimos Greece	Tiljet	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Grécko	Eli Lilly Regional Operations GmbH, Elanco Animal Health, Kölblgasse 8 – 10, 1030 Vienna, Austria	Tylan 200	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Grécko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Grécko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Maďarsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Maďarsko	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest Hungary	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Maďarsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Maďarsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ'/držiteľ' povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Írsko	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Írsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Írsko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Írsko	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Írsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Írsko	Vetoquinol Ireland Limited First Floor, Segrave House 19-20 Earlsfort Terrace Dublin 2 Ireland	Tylucyl 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ'/držiteľ' povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Taliansko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 20, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini, cani.	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ierland	Bilovet 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	Eli Lilly Italia SpA Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino - FI Italy	TYLAN® 200, 200 mg/ml soluzione iniettabile, per bovini e suini.	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	SUPRATIL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Taliansko	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	VETIL, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini e cani	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Lotyšsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tylosine Ceva 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Lotyšsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, aitām, kazām un cūkām	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Lotyšsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Spôsob podávania
Litva	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tilject 200 mg/ml injekcinis tirpals galvijams ir kiaulēms.	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Litva	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Litva	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tylozín báza	50 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Litva	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Luxembursko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Luxembursko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Spôsob podávania
Luxembursko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Luxembursko	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Holandsko	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 mg oplossing voor injectie voor runderen, geitenen varkens	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Holandsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Holandsko	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200 injectie oplossing voor injectie voor rund, kalf en varken	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Holandsko	Floris Veterinaire Produkten B.V. Kempenlandstraat 33-35 5262 GK Vught The Netherlands	Tylosine 20% P.I.	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ'/držiteľ' povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Holandsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Holandsko	Vetoquinol B.V. Postbus 3191 Hertogenbosch 5232 DD's Hertogenbosch The Netherlands	Tylucyl 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens.	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Nórsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a 03-715 Warsaw Poland	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Poľsko	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 200	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 50	Tylozín báza	50mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Portugalsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ'/držiteľ' povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Spôsob podávania
Portugalsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Portugalsko	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	JECTYL 200 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e cães	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Portugalsko	Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fração A/D 1500-392 Lisboa Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Portugalsko	Vétoquinol, Unipessoal Lda. Rua Consigliéri Pedroso, 123- Edifício H 2730-056 Barcarena Portugal	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Rumunsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Rumunsko	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Rumunsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Rumunsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Slovenská republika	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Slovenská republika	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Slovenská republika	Vétoquinol s.r.o Zámečnická 411 288 02 Nymburg Česká Republika	TYLUCIL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Slovinsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Slovinsko	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Španielsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Španielsko	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Španielsko	Ceva Salud Animal, S.A. Avinguda Diagonal, 609 - 615 08028 Barcelona Spain	TYLJET 200 MG/ML SOLUTION FOR INJECTION FOR CATTLE AND PIGS	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Španielsko	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	TRELACON 200.000 UI/ml SOLUCION INYECTABLE	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Španielsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Spôsob podávania
Španielsko	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	TILOSINA 200 mg/ml GANADEXIL solucion inyectable	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Španielsko	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TILOSIVEN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Španielsko	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TISERGEN 200 mg/ml	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Španielsko	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	TILOSUL	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Spôsob podávania
Španielsko	Mevet Polígono Ind El Segre Avenida de la Industria, Parc 410 25191 Lleida, Lérida Spain	TILOVALL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Španielsko	Vetoquinol Especialidades Veterinarias S.A. Carreta de Fuencarral, 24 Edificio Europa I 28108 Madrid Spain	TYLUCYL 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y CERDOS	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Švédsko	Ceva Animal Health AB Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sweden	TILJET	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Švédsko	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Švédsko	Vetoquinol Scandinavia AB Torgattan 2 26521 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Spojené kráľovstvo	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 Solution for Injection for Cattle, Goats and Pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druh zvieráťa	Spôsob podávania
Spojené kráľovstvo	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Spojené kráľovstvo	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Spojené kráľovstvo	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Spojené kráľovstvo	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL UK	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie
Spojené kráľovstvo	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	injekčný roztok	ošípané	intramuskulárne použitie

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrnoch charakteristických vlastností lieku

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia veterinárnych liekov obsahujúcich tylozín bázu (ako jediná účinnú látku) vo forme injekčných roztokov na intramuskulárne použitie u ošípaných (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 tartrátové soli sa používajú vo veterinárnych liekoch na liečbu ochorení zapríčinených citlivými organizmami. Liek sa môže podávať perorálnou alebo parenterálnou cestou. Makrolidy sú kategorizované ako veľmi dôležité antimikrobiálne lieky v humánnej aj veterinárnej medicíne, tylozín sa však v humánnej medicíne nepoužíva.

Žiadosti boli predložené podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES, t. j. generická žiadosť o povolenie na uvedenie na trh v rámci decentralizovaného postupu pre dva veterinárne lieky, pričom referenčným členským štátom bolo Francúzsko (FR/V/0325/001/DC a FR/V/0326/001/DC).

Referenčným liekom je Tylan 200 injekčný roztok, ktorý je povolený v rôznych členských štátoch. V priebehu decentralizovaných postupov sa ukázalo, že v Európskej únii existujú pre Tylan 200 injekčný roztok rôzne schválené ochranné lehoty pre ošípané pre v rozmedzí 5 až 46 dní. Okrem toho sa zistilo, že v niektorých členských štátoch je objem injekcie obmedzený, zatiaľ čo v iných nie je. Dávkovanie rôznych liekov sa tiež líši od 10 do 20 mg/kg telesnej hmotnosti denne podávaných intramuskulárnou cestou počas 3 až 5 dní. Väčšina liekov (124 zo 132) sa podáva v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti denne. Pre štyri lieky je odporúčané dávkovanie 20 mg/kg telesnej hmotnosti denne a pre zvyšné štyri lieky je to 10 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne.

Francúzsko usúdilo, že v záujme ochrany bezpečnosti spotrebiteľov v Únii je potrebné predložiť túto záležitosť výboru CVMP a výbor požiadalo, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí a odporučil ochrannú lehotu pre všetky veterinárne lieky, ktoré obsahujú tylozín bázu (ako jediná účinnú látku) vo forme injekčných roztokov na intramuskulárne použitie u ošípaných.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Boli prijaté informácie týkajúce sa zloženia dotknutých liekov (n = 132). V prípade 127 liekov je koncentrácia tylozínu 200 mg tylozín bázy/ml. V prípade štyroch liekov je koncentrácia 50 mg tylozín bázy/ml a v prípade jedného lieku je to 250 mg tylozín bázy/ml.

Bez ohľadu na silu tylozínu je zloženie všetkých dotknutých liekov veľmi podobné. Všetky zloženia obsahujú propylénglykol a vodu ako hlavné pomocné látky a benzylalkohol a/alebo etanol ako konzervačné látky, ktoré sú v lieku prítomné vo veľmi nízkych koncentráciách. Propylénglykol je prítomný v rôznych koncentráciách, ale v takom rozsahu, že sa neočakáva, že to bude mať významný vplyv na viskozitu lieku a tým aj na absorpciu účinnej látky. Napriek koncentrácii propylénglykolu alebo druhu konzervačnej látky majú všetky lieky podobné cieľové hodnoty pH a hustota liekov je veľmi blízka hustote vody. Preto sa očakáva, že všetky zloženia sa správajú rovnako, pokiaľ ide o absorpciu v mieste vpichu injekcie.

Odbúravanie rezíduí v mäse a vnútornostiach ošípaných

K dispozícii je sedem štúdií o rezíduách uskutočnených na ošípaných s použitím injekčného roztoku tylozínu podávaného intramuskulárnou cestou. Uskutočnilo sa šesť štúdií buď s liekom Tylan 200 mg/ml, Tisergen 200 mg/ml, Bilosin 200 mg/ml alebo Tilosina 200 mg/ml. V jednej štúdii nie je známe zloženie použitého lieku.

K dispozícii boli dve štúdie o odbúravaní rezíduí v súlade so správnou laboratórnou praxou (GLP). Jedna zo štúdií sa uskutočnila v roku 1990 s liekom Tylan 200 mg/ml injekčný roztok. Telesná hmotnosť liečených ošípaných bola v rozmedzí 19 až 26 kg. Skupiny 6 zvierat boli liečené dávkou 10 mg/kg telesnej hmotnosti raz denne počas 5 dní, s maximálnym objemom injekcie 1,3 ml. Zvieratá boli zabitú 6 hodín po liečbe na 3., 7., 14. a 28. deň. Oblička, pečeň, koža + tuk, sval a miesto vpichu injekcie (v hlavnej 200 g vzorke) sa analyzovali použitím metódy HPLC-UV na rezíduá tylozínu s limitom kvantifikácie 50 µg/kg [t. j. polovica hodnoty maximálneho limitu rezíduí (MRL) 100 µg/kg]. Po 3 dňoch bol tylozín zistený iba v mieste vpichu injekcie. Sedem dní po poslednej injekcii boli rezíduá vo všetkých vzorkách z miesta vpichu injekcie nižšie ako MRL. Na základe tejto štúdie je ochranná lehota, ktorá sa môže stanoviť pre dávkovanie 10 mg/kg telesnej hmotnosti denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní a ktorá sa vypočíta na základe „alternatívnej“ metódy na stanovenie ochrannej lehoty v súlade s poznámkou výboru CVMP k usmerneniu o prístupe k harmonizácii ochranných lehôt (EMA/CVMP/036/95)¹ s 30 % bezpečnostným intervalom, 10 dní. Maximálny objem injekcie testovaný v tejto štúdii (1,3 ml) je však menší ako odporúčaný objem vzhľadom na nízku hmotnosť zvierat v štúdii (v usmernení VICH GL 48 sa odporúča, aby ošípané mali hmotnosť od 40 do 80 kg). Preto, ak by sa to malo extrapolovať na väčšie ošípané (ošípané na výkrm alebo prasnice), celková dávka by sa musela rozdeliť, takže by bolo potrebných viac injekcií, čo sa nepovažuje za realizovateľnú možnosť. Následne sa usúdilo, že v rámci tohto konania o postúpenej veci pre dotknuté lieky sa táto štúdia nemôže použiť na stanovenie ochrannej lehoty pre ošípané.

V roku 2010 sa s liekom Tisergen 200 mg/ml uskutočnila ďalšia štúdia o odbúravaní rezíduí spĺňajúca požiadavky GLP. Štúdia sa väčšinou viedla v súlade so súčasnými normami. Niektoré vzorky z miesta vpichu injekcie z liečených ošípaných však mali nižšiu hmotnosť ako sa odporúča v usmernení výboru CVMP, a to 500 g ± 20 % pre hlavnú vzorku a 300 g ± 20 % (EMA/CVMP/542/03)², a pohybovali sa v rozsahu od 366 do 440 g (hlavná vzorka) a 215 až 288 g (vzorka v okolí miesta vpichu injekcie). pH testovaného lieku (z osvedčenia o analýze) bolo trochu kyslejšie ako v prípade lieku Tisergen 200 uvedeného v špecifikáciách finálneho lieku, ale výbor CVMP usúdil, že malá zmena pH nemá vplyv na výsledky získané v súvislosti s odbúraváním rezíduí. Telesná hmotnosť ošípaných použitých v štúdii sa pohybovala v rozsahu od 45,08 do 54,56 kg (v súlade s odporúčaním usmernenia VICH GL 48). Skupiny 6 zvierat boli liečené dávkou 20 mg/kg telesnej hmotnosti raz denne počas 5 dní s maximálnym objemom injekcie 5,5 ml. Zvieratá boli zabitú na 7., 12., 17., 22. a 27. deň po liečbe. Oblička, pečeň, koža + tuk, sval a miesto vpichu injekcie (v hlavnej vzorke a vo vzorke z okolia miesta vpichu injekcie) sa analyzovali použitím validovanej metódy HPLC-UV na markerové rezíduum tylozínu A s limitom kvantifikácie 50 µg/kg (polovica hodnoty MRL). Kvantifikovateľné hladiny tylozínu A boli merané iba vo vzorkách z prvých dvoch časových bodov porážky (7 dní a 12 dní po liečbe). Vo svale, pečeni, obličke a koži + tuku boli koncentrácie tylozínu A vo všetkých časových bodoch nižšie ako MRL (100 µg/kg). V mieste vpichu injekcie boli koncentrácie tylozínu A nad limitom kvantifikácie v 5 vzorkách zo 6 a nad hladinou MRL u dvoch zvierat zo 6 na 7. deň po liečbe. Na 12. deň po liečbe bola iba jedna vzorka nad limitom kvantifikácie. Ochranná lehota, ktorá sa dá odvodiť z údajov tejto štúdie, založená na dávkovaní 20 mg/kg telesnej hmotnosti denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní a pri

¹ Poznámka výboru CVMP k usmerneniu o prístupe k harmonizácii ochranných lehôt (EMA/CVMP/036/95) – [odkaz](#)

² Usmernenie výboru CVMP o rezíduách na mieste vpichu injekcie (EMA/CVMP/542/03-FINAL) – [odkaz](#)

použití „alternatívnej“ metódy s 30 % bezpečnostným intervalom (ak sa berie do úvahy vzorka nad limitom LOQ na 12. deň), je preto 16 dní s obmedzeným objemom injekcie 5 ml.

V roku 1992 sa uskutočnila tretia štúdia s injekčným roztokom lieku Bilosin 200 mg/ml, ktorá nebola v súlade s GLP. Návrh tejto štúdie nie je v súlade so súčasnými normami. Telesná hmotnosť ošípaných použitých v štúdiu sa pohybovala v rozsahu od 64 do 77 kg. Skupiny 4 zvierat boli liečené dávkou 5 ml lieku na zviera, t. j. 12,5 – 15,6 mg/kg každých 12 hodín počas 3 dní a porážka sa vykonala na 7., 14. a 21. deň po liečbe. Oblička, pečeň, sval a miesto vpichu injekcie sa analyzovali s použitím čiastočne validovanej mikrobiologickej metódy pre tylozín s limitom detekcie 200 µg/kg (t. j. dvojnásobok MRL). Vo svale a obličke boli všetky koncentrácie tylozínu vo všetkých časových bodoch pod limitom detekcie. V mieste vpichu injekcie boli koncentrácie tylozínu u dvoch zvierat na 7. deň po liečbe vyššie ako limit detekcie a MRL a na 14. a 21. deň klesli pod limit detekcie. V pečeni boli koncentrácie tylozínu vyššie ako limit detekcie a MRL u všetkých zvierat 7 dní po liečbe a u troch zvierat 14 dní po liečbe (od 210 do 320 µg/kg) a na 21. deň klesli pod limit detekcie. Výsledky z tejto štúdie je ťažké interpretovať, pretože nie je možné odhadnúť, aký podiel na koncentrácii tylozínu zistený touto metódou má tylozín A (keďže markerové rezíduum pre MRL je tylozín A). Metabolizmus v pečeni je dôležitý a je pravdepodobné, že podiel tylozínu A klesá v porovnaní s pôvodným liekom. Napríklad z údajov o teľatách vyplýva, že 4 hodiny po intramuskulárnom podaní predstavuje tylozín A 36,7 % mikrobiologických rezíduí prítomných v obličke, 31 % v pečeni a 70 % vo svale, ale nie sú dostupné žiadne informácie o injekcii (EMA, 1997)³. Výbor CVMP usudzuje, že z tejto štúdie nemožno stanoviť spoľahlivú ochrannú lehotu z dôvodu vyššie uvedených nedostatkov, ktoré však najvýraznejšie vyplývajú z použitia mikrobiologickej metódy na detekciu rezíduí tylozínu a súvisiaceho vysokého limitu detekcie nad hladinou MRL.

V roku 1993 sa uskutočnili dve štúdie o rezíduách na ošípaných s injekčným roztokom lieku Bilosin 200 mg/ml, ktoré neboli v súlade s GLP. Návrh týchto štúdií nie je v súlade so súčasnými normami. Telesná hmotnosť ošípaných použitých v štúdiu sa pohybovala v rozsahu od 63,50 do 82,55 kg. Skupiny 4 zvierat boli liečené dávkou 5 ml lieku na zviera, t. j. 12,1 – 15,7 mg/kg dvakrát denne počas 3 dní a porážka sa vykonala na 21., 28. a 35. deň po liečbe. Oblička, pečeň, tuk, koža, sval a miesto vpichu injekcie (k dispozícii nie sú žiadne informácie o vzorke z miesta vpichu injekcie) sa analyzovali použitím čiastočne validovanej mikrobiologickej metódy pre tylozín s limitom kvantifikácie 100 µg/kg (t. j. rovnaký ako MRL). Vo svale, tuku, koži, obličke a v mieste vpichu injekcie boli všetky koncentrácie tylozínu na 21., 28. a 35. deň pod limitom kvantifikácie (100 µg/kg). V pečeni boli koncentrácie tylozínu vyššie ako MRL na 21. a 28. deň po poslednej dávke a na 35. deň klesli pod MRL. Tak ako v predchádzajúcej štúdiu, výsledky z týchto dvoch štúdií, ktoré nie sú v súlade s GLP, je ťažké interpretovať a použiť na účely stanovenia ochranných lehôt, najmä preto, že táto metóda neumožňuje odhadnúť, aký podiel koncentrácie tylozínu zistený touto mikrobiologickou metódou zodpovedá tylozínu A. Preto výbor CVMP usudzuje, že z tejto štúdie nemožno stanoviť spoľahlivú ochrannú lehotu z dôvodu početných nedostatkov štúdie (najmä použitia mikrobiologickej metódy).

K dispozícii bola ďalšia recenzovaná štúdia, ktorú uskutočnili Prats *a kol.* v roku 2002⁴ s liekom Tilosina 200 mg/ml. V publikácii sa nenachádzajú žiadne informácie o stave GLP štúdie a návrh štúdie nie je v súlade so všetkými súčasnými normami. Telesná hmotnosť ošípaných sa pohybovala v rozsahu od 28 do 32 kg. Skupiny 4 zvierat boli liečené dávkou 10 mg/kg telesnej hmotnosti raz denne počas 5 dní a porážka sa vykonala na 3., 7., 10. a 14. deň po liečbe. Oblička, pečeň, koža + tuk, sval a miesto vpichu injekcie (v hlavnej 250 g vzorke) sa analyzovali použitím metódy HPLC-UV na markerové rezíduum tylozín A s limitom kvantifikácie 50 µg/kg. Na 10. a 14. deň po liečbe boli všetky vzorky pod limitom kvantifikácie. V pečeni boli koncentrácie tylozínu A vo všetkých časových bodoch nižšie ako

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tylosin-summary-report-3-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf.

⁴ Prats C., El Korchi G., Francesch R., Arboix M. a Perez B. (2002). Tylosin depletion from edible pig tissues. Res. Vet. Sci. 73, 323 – 325.

MRL (100 µg/kg). V prípade svalu bola koncentrácia v jednej vzorke rovnaká ako MRL na 7. deň po liečbe. V obličke a koži + tuku bola koncentrácia v jednej vzorke vyššia ako MRL na 3. a 7. deň po liečbe. V mieste vpichu injekcie boli koncentrácie tylozínu A vyššie ako MRL vo všetkých vzorkách na 3. a 7. deň po poslednej dávke. Odhaduje sa, že maximálny objem injekcie bol nižší ako 1,6 ml vzhľadom na telesnú hmotnosť testovaných zvierat. Ochranná lehota, ktorú možno odvodiť z tohto súboru údajov, založená na alternatívnej metóde s 30 % bezpečnostným intervalom a týkajúca sa dávky 10 mg/kg telesnej hmotnosti denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní, je 13 dní s obmedzeným objemom injekcie 1,6 ml. Preto, ak by sa to malo extrapolovať na väčšie ošípané (ošípané na výkrm alebo prasnice), celková dávka by sa musela rozdeliť, takže by bolo potrebných viac injekcií, čo sa nepovažuje za realizovateľnú možnosť. Preto sa usúdilo, že táto štúdia sa nemôže použiť na stanovenie ochrannej lehoty pre ošípané pre dotknuté lieky zahrnuté do tohto konania o postúpení veci.

Uskutočnila sa ďalšia recenzovaná štúdia o rezíduách u ošípaných (Moats *a kol.* 1985⁵) s liekom obsahujúcim tylozín, pre ktorý nie sú dostupné žiadne informácie o zložení. Návrh štúdie nie je v súlade so súčasnými normami. Telesná hmotnosť liečených ošípaných sa pohybovala v rozsahu od 80 do 110 kg. Skupiny 3 zvierat boli liečené jednou dávkou 8,8 mg tylozínu na kg telesnej hmotnosti a porážka sa vykonala 4 hodiny po liečbe na 1., 2., 4. a 8. deň. Oblička, pečeň, sval a miesto vpichu injekcie (k dispozícii nie sú žiadne informácie o vzorke z miesta vpichu injekcie) sa analyzovali dva mesiace po experimente (k dispozícii nie sú žiadne informácie o podmienkach skladovania a stability tylozínu) použitím metódy HPLC-UV pre tylozín s limitom detekcie pod 100 µg/kg, ako aj použitím mikrobiologickej metódy pre tylozín s limitom detekcie približne 500 µg/kg, pre ktorú neboli k dispozícii žiadne údaje o validácii. Vo svale, pečeni a obličke sa koncentrácie tylozínu nezistili 24 hodín po liečbe žiadnou analytickou metódou. V mieste vpichu injekcie sa koncentrácie tylozínu nezistili 48 hodín po liečbe žiadnou metódou. Vzhľadom na počet zistených nedostatkov nemohol výbor CVMP z tejto štúdie odvodiť ochrannú lehotu. Je však potrebné poznamenať, že v porovnaní s inými uvádzanými štúdiami sú všetky reziduá nižšie ako MRL až po 48 hodinách po liečbe. V neprítomnosti informácií o stability vzoriek počas ich skladovania je však tento výsledok veľmi diskutabilný.

Ďalšia štúdia o rezíduách vykonaná s liekom Tylan 200 je zhrnutá v jednej zo správ Spoločného výboru expertov FAO/WHO pre prídavné látky v potravinách (1991)⁶. Táto štúdia bola predložená s pôvodnou žiadosťou o povolenie na uvedenie lieku Tylan 200 na trh vo Francúzsku. Návrh nie je v súlade so súčasnými normami. Telesná hmotnosť liečených ošípaných bola približne 120 kg. Skupiny 3 zvierat boli liečené dávkou 8,8 mg/kg dvakrát denne počas 3 dní s maximálnym objemom injekcie 5 ml a porážka sa vykonala na 0., 2., 4., 7., 14., 21., 28. a 35. deň po liečbe. Oblička, pečeň a miesto vpichu injekcie (hlavná vzorka: 100 – 110 g) sa analyzovali použitím mikrobiologickej metódy pre tylozín s limitom kvantifikácie 100 µg/kg, ktorý zodpovedá MRL a pre ktorý nie sú k dispozícii žiadne údaje o validácii. Reziduá pretrvávali najdlhšie v mieste vpichu injekcie a na 21. deň po liečbe boli v prípade jedného z 3 zvierat stále nad limitom MRL. Na 28. deň po liečbe sa reziduá vo vzorkách z miesta vpichu injekcie odbúrali na úroveň nižšiu ako kvantifikačný limit 100 µg/kg. Je pozoruhodné, že hladina reziduí vo všetkých ostatných tkanivách, z ktorých sa odobrali vzorky (oblička a pečeň), bola do 14 dní po liečbe nižšia ako príslušné MRL. Na základe tejto štúdie nebolo možné dospieť k žiadnemu záveru z dôvodu nedostatočného podávania správ a skutočnosti, že bola založená na mikrobiologickej metóde, ktorá neumožňuje odhadnúť, aký podiel zistenej koncentrácie tylozínu zodpovedá tylozínu A.

Diskusia

⁵ Moats, W. A., Harris, E. W. a Steele, N. C. (1985), J. Assoc. Off. Anal. Chem., Comparison of liquid chromatographic and bioassay procedures for determining depletion of intramuscularly injected tylosin. 68, 413.

⁶ JECFA (1991). Tylozín. V: Reziduá niektorých veterinárnych liekov u zvierat a v potravinách. FAO Food and Nutrition Paper 41/4, monografie pripravené na 38. zasadnutí Spoločného výboru expertov FAO/WHO pre prídavné látky v potravinách, Rím 22. – 31. januára 1991, FAO, Rím 1991, 109 – 127.

Predmetom tohto konania o postúpenej veci je 132 liekov. Zloženie všetkých dotknutých liekov je veľmi podobné, s malými rozdielmi, pokiaľ ide o koncentrácie použitých pomocných látok a účinnej látky tylozín. Usudzuje sa, že malé rozdiely v koncentráciách rovnakých pomocných látok nemajú vplyv na odbúravanie rezíduí z miesta vpichu injekcie. Vzhľadom na podobnosť zložení všetkých liekov zahrnutých do postúpenia veci a vzhľadom na to, že malé rozdiely v koncentrácii tylozínu a pomocných látok neovplyvnia odbúravanie rezíduí v tkanivách ošípaných, výbor CVMP dospel k názoru, že v tomto konaní o postúpenej veci sa na odvodenie ochranných lehôt pre všetky dotknuté lieky môžu použiť spoľahlivé údaje z najrozsiahlejšej štúdie.

Výbor CVMP mal k dispozícii sedem štúdií o rezíduách u ošípaných. Na základe údajov zo všetkých dostupných štúdií o odbúraní rezíduí výbor takisto dospel k záveru, že miesto vpichu injekcie je tkanivo určujúce rezíduum. Na základe všetkých siedmich dostupných štúdií dospel výbor CVMP k záveru, že štúdia s liekom Tisergen 200 mg/ml, ktorá je v súlade s GLP a je navrhnutá v súlade so súčasnými normami, je najspoľahlivejšou dostupnou štúdiou a možno ju použiť na odvodenie ochrannej lehoty pre ošípané pre všetky dotknuté lieky (napriek tomu, že pH lieku použitého v tejto štúdii bolo trochu kyslejšie ako pH uvedené v špecifikáciách lieku). Podľa údajov z tejto štúdie bola na 12. deň po liečbe iba jedna vzorka nad limitom kvantifikácie 50 µg/kg a pod limitom MRL (100 µg/kg). Použitím „alternatívnej“ metódy bol pridaný ďalší faktor bezpečnosti 30 %, výsledkom čoho bola ochranná lehota 16 dní.

Na základe výsledkov štúdie o odbúraní rezíduí uskutočnenej s liekom Tisergen 200 mg/ml u ošípaných dospel výbor k záveru, že na lieky zahrnuté do tohto konania o postúpenej veci obsahujúce koncentráciu tylozínu do 200 mg tylozín bázy na ml sa má aplikovať ochranná lehota 16 dní s limitom pre objem injekcie 5 ml. Pokiaľ ide o veterinárny liek Tylobel 25 % obsahujúci 250 mg tylozín bázy na ml (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), výbor usudzuje, že celkové množstvo injikovateľného tylozínu, ktoré sa bude podávať, sa má rovnať množstvu z druhej štúdie o odbúraní rezíduí s liekom Tisergen 200 mg/ml, od ktorej sa odvodzuje ochranná lehota pre všetky ostatné dotknuté lieky. Vzhľadom na to, že v štúdii s liekom Tisergen 200 mg/ml bola maximálna koncentrácia injikovaného tylozínu 1 g (5 ml * 200 mg/ml), maximálny objem injekcie pre Tylobel 25 % má byť obmedzený na 4 ml. Dodatočný faktor bezpečnosti 10 % sa potom považuje za vhodný na zohľadnenie akýchkoľvek nejasností týkajúcich sa vplyvu menšieho objemu injekcie na rýchlosť absorpcie tylozínu v mieste vpichu injekcie. Preto má byť ochranná lehota pre liek Tylobel 25 % (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) 18 dní s obmedzením objemu injekcie na 4 ml.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúraní rezíduí pre veterinárne lieky obsahujúce tylozín bázu vo forme injekčného roztoku na intramuskulárne použitie u ošípaných a aby odporučil ochranné lehoty pre mäso liečených ošípaných.

Posúdenie prínosu

Hoci sa v rámci tohto postúpenia veci konkrétne neposudzovala účinnosť dotknutých liekov u ošípaných, lieky, ktoré sú predmetom posúdenia, sa považujú za účinné pri liečbe ochorení spôsobených citlivými organizmami u ošípaných.

Posúdenie rizík

Kvalita, bezpečnosť cieľových zvierat, bezpečnosť používateľov a riziko pre životné prostredie dotknutých veterinárnych liekov sa v tomto konaní o postúpenej veci neposudzovali.

Bolo identifikované riziko týkajúce sa dĺžky schválených ochranných lehôt pre ošípané (mäso a vnútornosti), ktoré môžu byť v prípade niektorých liekov nedostatočné, aby umožnili pokles rezíduí tylozínu na nižšiu hodnotu ako sú schválené MRL pre všetky jedlé tkanivá ku koncu ochrannej lehoty, čo predstavuje riziko pre spotrebiteľov mäsa a vnútorností ošípaných liečených týmito liekmi.

Na základe chránených štúdií o odbúravaní rezíduí v tkanivách ošípaných by sa mohla stanoviť ochranná lehota pre mäso a vnútornosti ošípaných 16 dní s limitom objemu injekcie 5 ml pre všetky okrem lieku Tylobel 25 % (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), pre ktorý sa zachováva ochranná lehota 18 dní s limitom objemu injekcie 4 ml. Bola vykonaná extrapolácia údajov na základe zložení pomocných látok dotknutých liekov.

Opatrenia na riadenie rizík alebo zmiernenie rizík

Na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov potravín a potravinárskych výrobkov odvodených zo zvierat liečených liekmi obsahujúcimi tylozín Európska komisia stanovila MRL pre tylozín v jedlých tkanivách ošípaných. Na to, aby hodnoty rezíduí odvodených od tylozínu klesli pod hodnoty MRL, medzi liečbou a porážkou, musí uplynúť dostatočný čas.

Výbor usúdil, že v prípade dotknutých liekov rozdiely v koncentráciách pomocných látok nepovedú k odlišným mieram absorpcie z miesta vpichu injekcie.

Jeden z držiteľov povolenia na uvedenie na trh zapojený do tohto postupu poskytol spoľahlivé štúdiu o odbúravaní rezíduí v súlade s GLP a údaje umožnili vydať odporúčanie na stanovenie ochrannej lehoty 16 dní pre mäso a vnútornosti pre 131 dotknutých liekov, t. j. pre lieky obsahujúce tylozín 50 mg/ml a 200 mg/ml vo forme injekčného roztoku na intramuskulárne použitie u ošípaných s obmedzením objemu injekcie na 5 ml, a ochrannú lehotu 18 dní pre mäso a vnútornosti pre jeden dotknutý liek [Tylobel 25 % (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)] s obmedzením objemu injekcie na 4 ml. Dodatočne bol pridaný ďalší faktor bezpečnosti 10 % na zohľadnenie vyššej sily tylozínu, a tým aj akýchkoľvek nejasností týkajúcich sa vplyvu menšieho objemu injekcie na rýchlosť absorpcie tylozínu v mieste vpichu injekcie.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Po zvážení dôvodov postúpenia veci a dostupných údajov dospel výbor CVMP k záveru, že pre 131 dotknutých liekov uvedených v prílohe I sa ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečených ošípaných majú zmeniť na 16 dní a objem injekcie sa má obmedziť na 5 ml. Pre jeden dotknutý liek [Tylobel 25 % (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)] sa má ochranná lehota zmeniť na 18 dní a objem injekcie sa má obmedziť na 4 ml.

Pre všetky dotknuté veterinárne lieky ostáva celkový pomer prínosu a rizika pozitívny v prípade, že sa uskutočnia odporúčané zmeny v informáciách o lieku (pozri prílohu III).

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

Kedže

- na základe predložených údajov je zloženie dotknutých liekov veľmi podobné, čo umožňuje použiť údaje zo spoľahlivej štúdie o rezíduách tylozínu u ošípaných na stanovenie ochranných lehôt pre všetky dotknuté lieky,
- bola predložená štúdia o rezíduách v súlade s GLP uskutočnená s tylozínom vo forme injekčného roztoku aplikovaného intramuskulárne u ošípaných, z ktorej je možné stanoviť ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečených ošípaných pre všetky dotknuté lieky uvedené v prílohe I. Ochranné lehoty sa považujú za primerané na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov, pokiaľ sa obmedzí objem injekcie,
- výbor CVMP na základe údajov o odbúravaní rezíduí u ošípaných usúdil, že ochranné lehoty pre tylozín pre mäso a vnútornosti liečených ošípaných sa majú zmeniť s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov, ako sa uvádza v prílohe III,
- výbor CVMP usúdil, že celkový pomer prínosu a rizika pre lieky, ktorých sa tento postup týka (pozri prílohu I), ostáva pozitívny s podmienkou zmien v informáciách o lieku,

výbor CVMP odporučil zmeny v povoleniach na uvedenie na trh pre veterinárne lieky obsahujúce tylozín bázou (ako jedinú účinnú látku) vo forme injekčných roztokov na intramuskulárne použitie u ošípaných (pozri prílohu I) s cieľom zmeniť súhrny charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomné informácie pre používateľa v súlade s odporúčanými zmenami v informáciách o lieku uvedenými v prílohe III.

Príloha III

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

A. Pre Tylobel 25 % uvedený v prílohe I (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

V prípade ošípaných nepodávajte viac ako 4 ml na miesto vpichu injekcie.

4.11 Ochranná(-é) lehota(-y)

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: 18 dní.

Označenie obalu

8. OCHRANNÁ LEHOTA

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: 18 dní.

Písomná informácia pre používateľov

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA A SPÔSOB PODANIA LIEKU

V prípade ošípaných nepodávajte viac ako 4 ml na miesto vpichu injekcie.

10. OCHRANNÁ LEHOTA

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: 18 dní.

B. Pre všetky ostatné lieky uvedené v prílohe I

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

V prípade ošipaných nepodávajte viac ako 5 ml na miesto vpichu injekcie.

4.11 Ochranná(-é) lehota(-y)

Ošipané:

Mäso a vnútornosti: 16 dní.

Označenie obalu

8. OCHRANNÁ LEHOTA

Ošipané:

Mäso a vnútornosti: 16 dní.

Písomná informácia pre používateľov

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA A SPÔSOB PODANIA LIEKU

V prípade ošipaných nepodávajte viac ako 5 ml na miesto vpichu injekcie.

10. OCHRANNÁ LEHOTA

Ošipané:

Mäso a vnútornosti: 16 dní