

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	Druhy zvierat	Cesta podania
Bulharsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Bulharsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tylozín báza	50 mg/ml	Injekčný roztok	Mačky, hovädzí dobytok, psy, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Bulharsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, psy, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Bulharsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	Mačky, hovädzí dobytok, psy, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Bulharsko	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Dánsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Dánsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Dánsko	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Estónsko	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Estónsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Francúzsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Francúzsko	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Francúzsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Francúzsko	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Francúzsko	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok,	Ovce: intramuskulárna

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
	33500 Libourne France	POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS				kozy, ošípané, ovce	cesta
Grécko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobyt看, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Grécko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylozín tartrát	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobyt看, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Grécko	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobyt看, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Grécko	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tylozín tartrát	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobyt看, ovce, ošípané, psy, mačky	Ovce: intramuskulárna cesta
Grécko	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tylozín tartrát	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobyt看, ovce, ošípané, psy, mačky	Ovce: intramuskulárna cesta
Írsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobyt看, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Írsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	Hovädzí dobyt看, kozy, ošípané,	Ovce: intramuskulárna cesta

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
						ovce	
Írsko	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katėms	Tylozín báza	50 mg/ml	Injekčný roztok	Mačky, hovädzí dobytok, psy, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams, avims ir ožkoms	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Lotyšsko	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Lotyšsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Maďarsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Maďarsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané,	Ovce: intramuskulárna cesta

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
		részére				ovce	
Nemecko	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Nemecko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Nemecko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Poľsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Poľsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Poľsko	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	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Portugalsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Portugalsko	Huvepharma NV	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylozín	200	Injekčný roztok	Hovädzí	Ovce:

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	báza	mg/ml		dobytok, kozy, ošípané, ovce	intramuskulárna cesta
Rakúsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Rakúsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Rakúsko	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, psy, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Rakúsko	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Rumunsko	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tylozín tartrát	200 mg/ml	Injekčný roztok	Ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Rumunsko	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tylozín tartrát	200 mg/ml	Injekčný roztok	Ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Rumunsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	Pharmasin 200 mg/ml	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy,	Ovce: intramuskulárna cesta

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/ držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
	Belgium					ošípané, ovce	
Rumunsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Španielsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Španielsko	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Španielsko	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Taliansko	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta
Taliansko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylozín báza	200 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok, kozy, ošípané, ovce	Ovce: intramuskulárna cesta

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny a doplnenia súhrnov
charakteristických vlastností lieku, označenia obalu
a písomných informácií pre používateľa**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia veterinárnych liekov obsahujúcich tylozín vo forme injekčného roztoku na podávanie ovciam (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 sa považujú za kriticky dôležité antimikrobiálne lieky v humánnej aj veterinárnej medicíne, tylozín sa však v humánnej medicíne nepoužíva.

Žiadosť bola predložená podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES, t. j. žiadosť o povolenie na uvedenie generického lieku na trh podľa decentralizovaného postupu pre veterinárny liek Tylovectin obsahujúci 200 mg tylozínu na ml, pričom referenčným členským štátom bolo Francúzsko (FR/V/0323/001/DC). Referenčným liekom je Tylan 200 injekčný roztok, ktorý je povolený v rôznych členských štátoch.

Aplikácia generického lieku (Tylovectin) sa týkala hovädzieho dobytku, ošípaných, oviec a kôz ako cieľových druhov, čo je v súlade s referenčným liekom uvedeným na trh vo Francúzsku (Tylan 200). V niektorých členských štátoch vrátane Holandska však nebol referenčný liek povolený na použitie v prípade oviec.

Navrhovaná ochranná lehota pre ovčie mäso v prípade generického lieku Tylovectin bola 42 dní, v súlade s francúzskym referenčným liekom Tylan 200.

Z informácií o referenčnom lieku (Tylan 200), ktoré poskytol referenčný členský štát Francúzsko, bolo zrejmé, že ochranná lehota pre ovce sa zakladala na extrapolácii ochrannej lehoty pre hovädzí dobytok v dĺžke 28 dní. Neboli dostupné žiadne konkrétne údaje o rezíduách pre cieľový druh, ktorým sú ovce.

V súlade so súčasnými právnymi predpismi a príslušnými usmerneniami sa maximálne hladiny rezíduí musia určiť na základe druhovo špecifických údajov o odbúrání rezíduí pre všetky hlavné druhy zvierat určené na produkciu potravín. Ovce (ovčie mäso) sa považujú za hlavný druh zvierat určený na produkciu potravín. Usmernenie výboru CVMP k požiadavkám na bezpečnosť a údaje o rezíduách v prípade farmaceutických veterinárnych liekov určených na zriedkavé použitie alebo na použitie v prípade zriedkavých živočíšnych druhov/na obmedzenom trhu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)¹ umožňuje extrapoláciu ochrannej lehoty medzi živočíšnymi druhmi, ale len z hlavných druhov na zriedkavé druhy.

V prípade, že neexistujú údaje o odbúrání rezíduí pre hlavný druh, ktorým sú ovce, Holandsko usúdilo, že ochranná lehota pre ovce v prípade referenčného lieku (Tylan 200) nebola primerane odôvodnená. Preto je primeranosť ochrannej lehoty referenčného lieku pre ovce neistá.

Zistilo sa, že existujú rôzne schválené ochranné lehoty pre ovce (mlieko, mäso a vnútornosti) pre veterinárne lieky s obsahom tylozínu vo forme injekčného roztoku na podanie ovciam v rámci EÚ, napr. ovčie mäso a vnútornosti od 8 dní do 42 dní; ovčie mlieko od 4 dní do 7 dní. Holandsko preto usúdilo, že v záujme ochrany bezpečnosti spotrebiteľov v Únii je potrebné predložiť túto záležitosť výboru

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

CVMP, a výbor požiadalo, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí a odporučil ochranné lehoty pre ovce (mäso, vnútornosti a mlieko).

2. Diskusia o dostupných údajoch

Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Boli prijaté informácie týkajúce sa zloženia dotknutých liekov ($n = 50$). V prípade troch liekov je koncentrácia tylozínu 50 mg/ml, kým pre ďalších 47 liekov dosahuje 200 mg/ml.

Bez ohľadu na silu tylozínu je zloženie 49 dotknutých liekov veľmi podobné. Pre týchto 49 liekov sa medzi pomocnými látkami uvádza benzylalkohol a propylénglykol (v koncentráciách, ktoré sa medzi výrobkami mierne líšia), ako aj nízke koncentrácie rôznych regulátorov pH. Väčšina liekov v rámci tejto skupiny 49 liekov obsahuje tylozín bázu ako liečivo, kým len päť liekov obsahuje tylozín tartrát. Usúdilo sa, že chemické formy liečiva, či už tylozín bázy, alebo tartrátu, sa správajú podobne (FAO, 2006²) a tylozín, ako slabá báza s pK_a 7,73, môže ionizovať a vytvárať soli za fyziologických podmienok (t. j. pri pH 7,4). Preto sa usudzuje, že chemická forma nemá vplyv na absorpciu rezíduí z tkanív (vrátane miesta vpichu injekcie). Rozdiely v koncentráciách benzylalkoholu a propylénglykolu a regulátorov pH takisto nemajú vplyv na absorpciu rezíduí z tkanív a miesta vpichu injekcie.

Pre jeden liek (Tilocen) sa namiesto propylénglykolu použilo rozpúšťadlo polyetylénglykol 400. Kým malé rozdiely v koncentráciách rovnakých pomocných látok nemajú vplyv na odbúravanie rezíduí, rôzne rozpúšťadlá môžu mať vplyv na viskozitu formulácií, ktorá môže ovplyvňovať absorpciu. Na základe zverejnených údajov sa preukázalo, že miera absorpcie z miesta vpichu injekcie je nepriamo úmerná viskozite lieku, t. j. čím je viskozita vyššia, tým je miera absorpcie nižšia (Kakemi *et al.*, 1972³). Vzhľadom na tieto údaje sú viskozita propylénglykolu a polyetylénglykolu 400 rôzne, a preto nie je možné vylúčiť podstatný vplyv na absorpciu a odbúravanie rezíduí a následne na ochranné lehoty potrebné pre roztoky tylozínu na injekčné použitie s týmito rôznymi pomocnými látkami.

Odbúravanie rezíduí v mäse a vnútornostiach oviec

Dvaja z dotknutých držiteľov povolenia na uvedenie na trh predložili dve štúdie o odbúravaní rezíduí. Výsledky z jednej zo štúdií nebolo možné použiť, keďže chýbali údaje o koncentráciách rezíduí v mieste vpichu injekcie. Druhá predložená štúdia bola štúdia o rezíduách v súlade so správnou laboratórnou praxou s roztokom tylozínu na injekčné podanie, uskutočnená na ovciach intramuskulárnym podaním. Táto štúdia sa vykonala s liekom Tylosin/Anafasis, ktorý obsahuje benzylalkohol a propylénglykol ako pomocné látky. V tejto štúdii sa potvrdilo, že miesto vpichu injekcie je určujúce pre ochrannú lehotu. Údaje z tejto štúdie nebolo možné použiť ako základ na extrapoláciu ochrannej lehoty pre jediný liek s obsahom pomocnej látky polyetylénglykol 400 (Tilocen, držiteľ povolenia na uvedenie na trh: A. Nikolakopoulos S.A), keďže nie je možné vylúčiť rozdiely medzi absorpciou rezíduí z miesta vpichu injekcie pre tieto dva lieky (t. j. vzhľadom na rozdielnu viskozitu liekov s rôznymi pomocnými látkami), ako bolo uvedené v časti vyššie.

Výsledky z tejto štúdie o rezíduách boli použité na určenie ochrannej lehoty pre zvyšných 49 z 50 dotknutých liekov, t. j. pre všetky tie lieky, ktoré sa považujú za kvalitatívne porovnateľné, pokiaľ ide o pomocné látky.

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.

Štúdiá o rezíduách bola uskutočnená na ovciach v dávke 10 mg/kg telesnej váhy, podávanej každých 12 hodín počas troch dní idúcich za sebou. Koncentrácie tylozínu v tkanivách (svaly, tuk, pečeň, obličky a miesto vpichu injekcie) boli merané 3, 7, 10 a 21 dní po liečbe s použitím metódy vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie. Odporúčaná liečba a dávka lieku Tylosin/Anafasis je 10 mg/kg telesnej váhy počas 3 – 5 dní, hoci pri väčšine liekov sa odporúčajú len tri dni liečby. Keďže zvieratá v štúdií dostávali liek dvakrát denne, oproti jednej dávke denne, ako sa obvykle odporúča, návrh štúdie môže predstavovať najhorší scenár. V tejto štúdií však boli zistené ďalšie nedostatky, a to že počet liečených zvierat ($n = 3$) bol nižší ako počet požadovaný v rámci VICH GL 48⁴, zvieratá boli veľmi mladé (priemerná telesná hmotnosť 12 kg) a takisto odber vzorky z miesta vpichu injekcie nezahŕňal vzorku vonkajšieho obvodu.

Po analýze údajov o rezíduách v mieste vpichu injekcie s použitím odporúčaného štatistického softvéru EMA (WT 1.4) sa dospelo k záveru, že neboli splnené všetky štatistické požiadavky (t. j. F-test). Výbor preto použil „alternatívnu“ metódu na stanovenie ochrannej lehoty, v súlade s poznámkou CVMP k usmerneniu o prístupe k harmonizácii ochranných lehôt (EMA/CVMP/036/95)⁵. 21. deň po podaní poslednej dávky bola koncentrácia rezíduí vo všetkých vzorkách miesta vpichu injekcie nižšia ako stanovená maximálna hladina rezíduí (MRL) pre tylozín v prípade ovčieho mäsa, s hodnotou 100 µg/kg. Bol potrebný dodatočný faktor bezpečnosti 30 % vzhľadom na obmedzený počet liečených zvierat ($n = 3$), ich váhu (priemerná telesná hmotnosť 12 kg) a následný malý objem injekcie potrebný na liečbu týchto troch jahniat (0,6 ml), spolu s nedostatočnou analýzou obvodových vzoriek miesta vpichu injekcie, pričom výsledná ochranná lehota má dĺžku 28 dní.

Zistilo sa, že tento liek sa môže použiť pri dospelých ovciach a že v prípade dospelých ovce je potrebná liečba s vyšším objemom injekcie. Keďže ochranná lehota je stanovená so zreteľom na pretrvávajúce rezíduí v mieste vpichu injekcie a väčší objem injekcie môže mať za následok vyšší obsah rezíduí v mieste vpichu injekcie, pre dospelé ovce liečené intramuskulárne tylozínom je potrebná dlhšia ochranná lehota. Keďže podľa súčasných noriem by sa štúdie o odbúravaní rezíduí mali vykonávať na zvieratách, ktoré sú predstaviteľmi cieľovej populácie, nebolo možné získať takéto údaje v súvislosti s týmto postupom pri predložení podnetu. Možnosťou na prekonanie nedostatočných údajov o dospelých ovciach by bolo obmedziť objem injekcie na objem použitý v štúdií o rezíduách, ktorá je k dispozícii pre Tylosin/Anafasis (0,6 ml). Keďže však obmedzenie objemu injekcie by si pri dospelých zvieratách vyžadovalo podanie injekcie 8 až 10-krát na liečebnú dávku, tento spôsob sa nepovažuje za vhodný z praktických dôvodov ani z dôvodu dobrých životných podmienok zvierat.

Z dostupných údajov o rezíduách vyplýva, že liečba ovce s hmotnosťou 50 kg by si vyžadovala objem injekcie 2,5 ml. To predstavuje uloženie približne štyrikrát väčšieho množstva tylozínu v mieste vpichu injekcie, ako bolo použité v dostupnej štúdií o rezíduách, v množstve 0,6 ml. Na základe dostupnej štúdie o rezíduách sa stanovil polčas rozpadu ($T_{1/2}$) v dĺžke približne dva dni na absorpciu z miesta vpichu injekcie. Ak by mala teoreticky väčšia injekcia rovnakú mieru absorpcie, ako bolo stanovené pre objem 0,6 ml, potom by sa ochranná lehota musela predĺžiť približne o päť dní, t. j. na celkovo 33 dní (po súčte 21 dní plus 30 % bezpečnostný interval a dodatočných 5 dní). Bolo však uvedené, že miera absorpcie z miesta vpichu injekcie závisí od množstva faktorov (napr. objem injekcie, pomocné látky, lipofilita liečiva) a bez konkrétnych údajov o rezíduách je zložitá kvantifikovať vplyv zvýšenia objemu injekcie/miesta vpichu injekcie na mieru absorpcie.

Je potrebné poznamenať, že ochranná lehota pre ovčie mäso pre mnoho liekov, ktoré patria do pôsobnosti tohto postupu vrátane generického lieku Tylovecin a referenčného lieku Tylan 200

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](#)

povoleného vo Francúzsku, je 42 dní. Teoreticky by ochranná lehota v dĺžke 42 dní vyhovovala zníženiu miery uvoľňovania o viac ako 250 %. Keďže tieto teoretické výpočty nie sú vedecky opodstatnené údajmi, je rozumné predpokladať, že ochranná lehota v dĺžke 42 dní by zabezpečila, aby spotrebiteľia neboli vystavení obávaným rezíduám, ak sa objem injekcie obmedzí na 2,5 ml na miesto vpichu injekcie.

Preto a vzhľadom na obmedzené údaje a úvahy uvedené vyššie výbor usúdil, že harmonizácia ochrannej lehoty pre 49 z 50 dotknutých liekov v rámci tohto postupu pri predložení podnetu s dĺžkou 42 dní pre ovčie mäso a vnútornosti by bola konzervatívnym prístupom s cieľom zabezpečiť bezpečnosť spotrebiteľov [t. j. zabezpečiť, aby bola hladina rezíduí v mieste vpichu injekcie nižšia ako stanovená MRL pre mäso s obsahom tylozínu (100 µg/kg)].

Výbor CVMP odporúča pre ovce s hmotnosťou viac ako 50 kg rozdelenie dávky do dvoch miest vpichu injekcie.

Údaje o odbúravaní rezíduí v ovčom mlieku

Neboli predložené žiadne chránené štúdie o odbúravaní rezíduí pri bahniciach. Výbor CVMP však mal k dispozícii dve verejne dostupné štúdie. Prvá štúdia bola vykonaná s 50 mg/ml tylozínu (Ivatyl 50 inj. na veterinárne použitie, Bioveta, Česká republika)⁶. V tejto štúdii bolo sedem bahníc (slovenské merino ovce) intramuskulárne liečených tylozínom bázou 50 mg na ml v dávke 100 mg na 10 kg telesnej váhy, počas piatich dní idúcich za sebou. Vzorky mlieka boli analyzované s použitím metódy vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie s extrakciou pevnej fázy. V priebehu liečby boli v mlieku zistené rezíduá tylozínu, a to v nižšej hladine, ako je stanovená MRL pre tylozín pri mlieku hovädzieho dobytku (50 µg/kg), 36 hodín po podaní poslednej dávky a neboli zistené 48 hodín po podaní poslednej liečebnej dávky.

Druhá štúdia sa vykonala s bahniciami Najdi s 200 mg/ml tylozínu (Tylan 200)⁷. Cieľom tejto štúdie bolo vyhodnotiť kinetiku a pokles rezíduí tylozínu v mlieku a plazme dojčiacich bahníc po jednom intramuskulárnom injekčnom podaní tylozínu v dávke 10 mg/kg telesnej váhy. Neboli však zistené skutočné koncentrácie rezíduí a štúdia sa vykonala po podaní jedinej injekcie, a nie po opakovanom podaní injekcií. Výbor preto dospel k záveru, že tieto údaje majú obmedzenú hodnotu pre účel tohto postupu pri predložení podnetu.

Aj keď boli k dispozícii štúdie o rezíduách uvedené vyššie, mlieko oviec sa považuje za menej významnú potravinu a ochranná lehota pre ovčie mlieko sa môže extrapolovať zo štúdií na kravskom mlieku v súlade s Usmernením CVMP k požiadavkám na bezpečnosť a údaje o rezíduách v prípade farmaceutických veterinárnych liekov určených na zriedkavé použitie alebo na použitie v prípade zriedkavých živočíšnych druhov/na obmedzenom trhu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Tento prístup navrhli niektorí držiteľia povolenia na uvedenie na trh a výbor CVMP ho podporuje.

Spoločný výbor odborníkov FAO/WHO pre potravinárske prídavné látky (JECFA) na svojom 66. stretnutí preskúmal tylozín a porovnal odbúravanie tylozínu v mlieku kráv a oviec (JECFA, 2006⁸). Výsledky poukazujú na to, že rezíduá tylozínu sa odbúravajú rýchlejšie v mlieku bahníc ako v mlieku kráv. Dva dni po poslednej dávke už v ovčom mlieku nebolo možné zistiť tylozín. Tieto údaje teda naznačujú, že je oprávnená extrapolácia 1 : 1 ochrannej lehoty pre kravské a ovčie mlieko.

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

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

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

Diskusia

Do pôsobnosti tohto postupu pri predložení podnetu patrí 50 liekov. Zloženie 49 dotknutých liekov je veľmi podobné. Pre týchto 49 liekov sa medzi pomocnými látkami uvádza benzylalkohol a propylénglykol (v koncentráciách, ktoré sa medzi výrobkami mierne líšia), ako aj nízke koncentrácie rôznych regulátorov pH. Zvyšný liek obsahuje polyetylénglykol 400 namiesto propylénglykolu. Kým malé rozdiely v koncentráciách rovnakých pomocných látok nemajú vplyv na odbúravanie rezíduí z miesta vpichu injekcie, rôzne rozpúšťadlá môžu mať vplyv na viskozitu zloženia, a teda ovplyvňovať absorpciu rezíduí z miesta vpichu injekcie. Vzhľadom na to, že tkanivo, ktoré určuje ochrannú lehotu, je miesto vpichu injekcie, extrapolácia údajov o rezíduách z liekov s obsahom propylénglykolu na lieky s obsahom polyetylénglykolu 400 nemôže byť oprávnená.

Výbor CVMP mal k dispozícii štúdiu o rezíduách v súlade so správnou laboratórnou praxou s roztokom tylozínu na injekčné podanie uskutočnenú na ovciach prostredníctvom intramuskulárneho podania. Táto štúdia sa vykonala s liekom Tylosin/Anafasis, ktorý obsahuje benzylalkohol a propylénglykol ako pomocné látky. Údaje z tejto štúdie nebolo možné extrapolovať pre jediný liek s obsahom pomocnej látky polyetylénglykol 400 (Tilocen, držiteľ povolenia na uvedenie na trh: A. Nikolakopoulos S.A), a to z dôvodu uvedeného vyššie. Aj keď bolo v tejto štúdii zistených viacero nedostatkov [konkrétne, že počet liečených zvierat ($n = 3$) bol nižší ako počet požadovaný v rámci VICH GL 48, zvieratá boli veľmi mladé (priemerná telesná váha 12 kg) a takisto odber vzorky z miesta vpichu injekcie nezahŕňal vzorku vonkajšieho obvodu], z výsledkov vyplynulo, že tkanivom, ktoré určuje ochrannú lehotu, je miesto vpichu injekcie, a výsledky tejto štúdie o rezíduách boli použité na stanovenie ochrannej lehoty pre 49 z 50 dotknutých liekov.

21. deň po podaní poslednej dávky bola koncentrácia rezíduí v mieste vpichu injekcie nižšia ako stanovená maximálna hladina rezíduí (MRL) pre tylozín pri ovčom mäse, s hodnotou 100 µg/kg. Na riešenie určitých nedostatkov v súbore údajov však bol potrebný dodatočný faktor bezpečnosti 30 %, výsledkom čoho bola ochranná lehota v dĺžke 28 dní. Okrem toho, keďže liek možno použiť pri dospelých ovciach a boli by potrebné vyššie objemy injekcie, bolo teoreticky vypočítané, že dlhšia ochranná lehota piatich dní (t. j. celkovo 33 dní) by mohla pripadať na zvýšený objem potrebný na liečbu oviec s hmotnosťou viac ako 50 kg, s maximálnym objemom 2,5 ml. Miera absorpcie z miesta vpichu injekcie však závisí od množstva faktorov a bez konkrétnych údajov o rezíduách je zložité kvantifikovať vplyv zvýšenia objemu injekcie/miesto pichu injekcie na mieru absorpcie.

Zistilo sa, že v súčasnosti je pre niekoľko liekov v rámci tohto postupu pri predložení podnetu stanovená ochranná lehota v dĺžke 42 dní pre mäso a vnútornosti. Výbor usúdil, že harmonizácia ochrannej lehoty pre 49 dotknutých liekov v rámci tohto postupu pri predložení podnetu, s dĺžkou 42 dní pre ovčie mäso a vnútornosti, by bola konzervatívnym prístupom s cieľom zabezpečiť bezpečnosť spotrebiteľov [t. j. zabezpečiť, aby bola hladina rezíduí v mieste vpichu injekcie nižšia ako stanovená MRL pre mäso s obsahom tylozínu (100 µg/kg)], keďže ochranná lehota 42 dní by vyhovovala zníženiu miery uvoľňovania o viac ako 250 % a zabezpečila by bezpečnosť spotrebiteľov, ak sa objem injekcie obmedzí na 2,5 ml na miesto vpichu injekcie. Výbor CVMP pre ovce s hmotnosťou viac ako 50 kg odporúča rozdelenie dávky do dvoch miest vpichu injekcie (maximálny objem injekcie na mieste vpichu je 2,5 ml).

V súvislosti so stanovením ochrannej lehoty pre ovčie mlieko neboli predložené žiadne štúdie o odbúravaní rezíduí pri bahniciach. Výbor CVMP však mal k dispozícii dve verejne^{9,10} dostupné štúdie. Jedna z týchto dvoch publikovaných štúdií neposkytovala údaje, ktoré by sa mohli použiť v rozsahu pôsobnosti tohto postupu pri predložení podnetu. Druhá verejne dostupná štúdia preukázala, že

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

hladina rezíduí v ovčom mlieku bola nižšia, ako je stanovená MRL pre tylozín pri mlieku hovädzieho dobytku (50 µg/kg), 36 hodín po podaní poslednej dávky a nebola zistená 48 hodín po podaní poslednej liečebnej dávky.

Mlieko oviec sa považuje za menej významnú potravinu a ochranná lehota pre ovčie mlieko sa môže extrapolovať zo štúdií na kravskom mlieku v súlade s Usmernením CVMP k požiadavkám na bezpečnosť a údaje o rezíduách v prípade farmaceutických veterinárnych liekov určených na zriedkavé použitie alebo na použitie v prípade zriedkavých živočíšnych druhov/na obmedzenom trhu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Referenčný liek Tylan 200 má ochrannú lehotu pre ovčie mlieko v dĺžke 108 hodín, ktorá je rovnaká ako ochranná lehota pre mlieko hovädzieho dobytku vo väčšine členských štátov pre rovnaký liek. V dôsledku toho výbor CVMP navrhuje harmonizáciu ochrannej lehoty pre mlieko pre dotknuté lieky s dĺžkou 108 hodín podľa prístupu načrtnutého v usmernení uvedenom vyššie.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí pre veterinárne lieky obsahujúce tylozín vo forme injekčného roztoku na intramuskulárne použitie pri ovciach a aby odporučil ochranné lehoty pre mäso, vnútornosti a mlieko liečených oviec.

Posúdenie prínosu

Hoci účinnosť dotknutých liekov pri ovciach nebola osobitne posúdená v rámci tohto predloženia podnetu, lieky, ktoré sú predmetom posúdenia, sa považujú za účinné pri liečbe a prevencii infestácií, ktoré zahŕňajú respiračné infekcie spôsobené grampozitívnymi mikroorganizmami a mastitídu spôsobenú grampozitívnymi mikroorganizmami.

Posúdenie rizík

Kvalita, bezpečnosť cieľových zvierat, bezpečnosť používateľov a riziko pre životné prostredie dotknutých veterinárnych liekov neboli v tomto postupe pri predložení podnetu posúdené.

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

Na základe štúdie o odbúravaní rezíduí v tkanivách oviec by sa mohla stanoviť ochranná lehota pre ovčie mäso a vnútornosti v dĺžke 42 dní pre 49 dotknutých liekov. Bola vykonaná extrapolácia údajov založená na zložení pomocných látok dotknutého lieku.

V prípade ovčieho mlieka údaje z literatúry preukázali, že odbúravanie rezíduí tylozínu z ovčieho mlieka je rýchlejšie, ako jeho odbúravanie z kravského mlieka. V súlade s Usmernením výboru CVMP k požiadavkám na bezpečnosť a údaje o rezíduách v prípade farmaceutických veterinárnych liekov určených na zriedkavé použitie alebo na použitie v prípade zriedkavých živočíšnych druhov/na obmedzenom trhu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) bola ochranná lehota pre mlieko hovädzieho dobytku v dĺžke 108 hodín stanovená aj ako ochranná lehota pre ovčie mlieko.

Pre liek s obsahom pomocnej látky polyetylén glykol 400 (Tilocen, držiteľ oprávnenia na uvedenie na trh: A. Nikolakopoulos S.A) nie sú k dispozícii žiadne údaje o odbúravaní rezíduí na stanovenie ochrannej lehoty pre ovčie mäso, vnútornosti a mlieko.

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 oviec. Na to, aby hodnoty rezíduí odvodených z tylozínu klesli pod hodnoty MRL, medzi liečbou a porážkou musí uplynúť dostatočný čas.

Výbor usúdil, že v prípade 49 liekov, ktoré obsahujú benzylalkohol a propylénglykol, rozdielne koncentrácie nepovedú k rôznym mieram absorpcie z miesta vpichu injekcie. Keďže je však miesto vpichu injekcie tkanivo, ktoré určuje ochrannú lehotu, v prípade lieku, ktorý obsahuje polyetylénglykol 400 (Tilocen, držiteľ povolenia na uvedenie na trh: A. Nikolakopoulos S.A), a vzhľadom na účinok tejto pomocnej látky na viskozitu lieku, nie je možné vylúčiť odlišnú mieru absorpcie z miesta vpichu injekcie. V tomto prípade nie je extrapolácia oprávnená.

Jeden z držiteľov povolenia na uvedenie na trh zapojený do postupu poskytol štúdiu odbúravania rezíduí v súlade so správnou laboratórnou praxou, a aj keď bolo zistených množstvo nedostatkov týkajúcich sa štúdie, údaje umožnili vytvoriť odporúčanie, ktorým je stanoviť ochrannú lehotu v dĺžke 42 dní pre mäso a vnútornosti pre 49 z 50 dotknutých liekov, t. j. pre lieky s obsahom tylozínu 50 mg/ml a 200 mg/ml vo forme injekčného roztoku na intramuskulárne použitie pri ovciach, obsahujúce benzylalkohol a propylénglykol ako pomocné látky.

Z údajov z literatúry vyplýva, že odbúravanie rezíduí z mlieka oviec je rýchlejšie ako v prípade mlieka kráv. Mlieko oviec sa považuje za menej významnú potravinu a je možné vykonať extrapoláciu z kravského mlieka na ovčie mlieko v súlade s Usmernením CVMP k požiadavkám na bezpečnosť a údaje o reziduách v prípade farmaceutických veterinárnych liekov určených na zriedkavé použitie alebo na použitie v prípade zriedkavých živočíšnych druhov/na obmedzenom trhu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). V rámci tohto prístupu sa ochranná lehota pre ovčie mlieko môže stanoviť na 108 hodín.

Výbor CVMP usúdil, že je potrebné dodatočné opatrenie na zmiernenie rizík, a to obmedzenie maximálneho objemu injekcie na 2,5 ml pre ovce s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo menej. Výbor CVMP pre ovce s hmotnosťou viac ako 50 kg odporúča rozdelenie dávky do dvoch miest vpichu injekcie.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Po zvážení dôvodov predloženia podnetu a dostupných údajov výbor CVMP dospel k záveru, že pre 49 z 50 liekov, ktoré obsahujú benzylalkohol a propylénglykol ako pomocné látky, sa ochranná lehota pre mäso a vnútornosti liečených oviec má zmeniť na 42 dní a ochranná lehota pre mlieko liečených oviec sa má zmeniť na 108 hodín s cieľom zabezpečiť bezpečnosť spotrebiteľov.

Pre týchto 49 dotknutých veterinárnych liekov je celkový pomer prínosu a rizika pozitívny v prípade, že sa uskutočnia odporúčané zmeny v informáciách o lieku (pozri prílohu III).

Pre liek Tilocen (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: A. Nikolakopoulos S.A) s obsahom tylozínu vo forme injekčného roztoku na použitie pri cieľovom druhu ovce a s obsahom polyetylénglykolu 400 neboli k dispozícii žiadne údaje, ktoré by sa mohli použiť na určenie primeraných ochranných lehôt, ktorými by sa zabezpečilo, že po 42 dňoch liečby je hladina rezíduí nižšia ako stanovená MRL pre tylozín pri ovciach.

Výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika pre veterinárny liek Tilocen (držiteľ oprávnenia na uvedenie na trh: A. Nikolakopoulos S.A) s obsahom tylozínu vo forme injekčného roztoku na použitie pri cieľovom druhu ovce a s obsahom polyetylénglykolu 400 nie je priaznivý v prípade neexistencie primeraných údajov o odbúravaní rezíduí pri ovciach, aby bolo oprávnené stanoviť ochrannú lehotu v dĺžke 42 dní pre ovčie mäso a vnútornosti a 108 hodín pre ovčie mlieko. V dôsledku

toho výbor pre tento liek odporúča úpravu súčasných povolení na uvedenie na trh s cieľom odstrániť všetky odkazy na cieľový druh ovce.

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

Kedže

- z poskytnutých údajov je zloženie 49 dotknutých liekov veľmi podobné. Pre týchto 49 liekov sa medzi pomocnými látkami uvádza benzylalkohol a propylénglykol, ako aj nízke koncentrácie rôznych regulátorov pH. Rozdiely v koncentráciách benzylalkoholu a propylénglykolu a regulátorov pH nemajú vplyv na absorpciu rezíduí z miesta vpichu injekcie. Len jeden dotknutý liek (Tilocen, držiteľ povolenia na uvedenie na trh: A. Nikolakopoulos S.A), obsahuje rozpúšťadlo polyetylénglykol 400 namiesto propylénglykolu. Vzhľadom na to, že viskozita propylénglykolu a polyetylénglykolu 400 je rôzna, nie je možné vylúčiť podstatný vplyv na absorpciu a odbúravanie rezíduí z miesta vpichu injekcie a následne na ochranné lehoty,
- bola poskytnutá štúdia o rezíduách v súlade so správnou laboratórnou praxou uskutočnená s tylozínom vo forme injekčného roztoku aplikovaného intramuskulárne pri ovciach, z ktorej je možné stanoviť ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečených oviec pre 49 dotknutých liekov, t. j. pre tie, ktoré obsahujú benzylalkohol a propylénglykol ako pomocné látky. Táto ochranná lehota sa považuje za primeranú a bezpečnú pre spotrebiteľov, pokiaľ sa obmedzí objem injekcie,
- nebola k dispozícii žiadna vhodná štúdia o odbúravaní rezíduí, ktorú by bolo možné extrapolovať na dotknutý liek Tilocen (držiteľ oprávnenia na uvedenie na trh: A. Nikolakopoulos S.A) s obsahom tylozínu vo forme injekčného roztoku na použitie pri cieľovom druhu ovce a s obsahom polyetylénglykolu 400 ako pomocnej látky,
- mlieko oviec je menej významnou potravinou a ochranné lehoty pre ovčie mlieko je možné extrapolovať z lehôt pre kravské mlieko. Verejne dostupné údaje navyše preukázali, že reziduá v ovčom mlieku sa odbúravajú rýchlejšie ako v kravskom mlieku a 48 hodín po poslednej liečebnej dávke ich nebolo možné zistiť,
- výbor CVMP na základe dostupných údajov usúdil, že ochranná lehota pre mäso, vnútornosti a mlieko liečených oviec by sa mala zmeniť s cieľom zabezpečiť bezpečnosť spotrebiteľov v prípade všetkých dotknutých veterinárnych liekov, ako sa uvádza v prílohe I, okrem lieku Tilocen (držiteľ oprávnenia na uvedenie na trh: A. Nikolakopoulos S.A),
- na základe dostupných údajov výbor CVMP usúdil, že ochranné lehoty pre mäso, vnútornosti a mlieko liečených oviec nie je možné stanoviť pre liek Tilocen (držiteľ oprávnenia na uvedenie na trh: A. Nikolakopoulos S.A), ako sa uvádza v prílohe I,

výbor CVMP odporučil zmeny v povoleniach na uvedenie na trh pre veterinárne lieky obsahujúce tylozín vo forme injekčného roztoku na intramuskulárne použitie pri ovciach 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 Tilocen uvedený v prílohe I (držiteľ povolenia na uvedenie na trh: Nikolakopoulos S.A)

Zo súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa sa majú vypustiť všetky odkazy na cieľový druh ovce.

B. Pre všetky ostatné lieky uvedené v prílohe I

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.9 Dávkovanie a cesta podania lieku

Pre ovce s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg sa injekcia má rozdeliť do dvoch miest vpichu (maximálny objem injekcie 2,5 ml na miesto vpichu injekcie).

4.11 Ochranná(-é) lehota(-y):

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 42 dní.

Mlieko: 108 hodín.

Označenie obalu

8. OCHRANNÁ LEHOTA

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 42 dní.

Mlieko: 108 hodín.

Písomná informácia pre používateľa

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

Pre ovce s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg sa injekcia má rozdeliť do dvoch miest vpichu (maximálny objem injekcie 2,5 ml na miesto vpichu injekcie).

10. OCHRANNÁ LEHOTA

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 42 dní.

Mlieko: 108 hodín.