

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe in predlagateljev / imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Avstrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Avstrija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Avstrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	Govedo, teleta, ovce, koze, prašiči, psi	i.m.
Belgija	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.
Belgija	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Bolgarija	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Hrvaška	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Ciper	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Danska	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Danska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Danska	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Estonija	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Finska	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Francija	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Francija	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Francija	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Francija	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Francija	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Nemčija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Nemčija	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Nemčija	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Nemčija	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.
Grčija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Madžarska	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Madžarska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Madžarska	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Irska	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.
Irska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Irska	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Irska	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.
Italija	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Italija	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči, psi	i.m.
Italija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Italija	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.
Italija	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Latvija	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Nizozemska	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.
Poljska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Poljska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Poljska	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.
Poljska	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Portugalska	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Portugalska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Portugalska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Portugalska	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda R. Cesário Verde, 5 - piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 Queijas Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.
Romunija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Romunija	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.
Slovaška	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Slovaška	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.
Slovenija	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Španija	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Španija	VETOQUINOL ESPECIALIDADES VETERINARIAS, S.A. A. Fuencarral Alcobendas km 15 700 Edificio Europa I Portal 3 2º5 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	TYLUCIL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Španija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Španija	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo ovce koze prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Švedska	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)
Združeno kraljestvo	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Združeno kraljestvo	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo, prašiči	i.m.
Združeno kraljestvo	Vetoquinol UK Ltd Vetoquinol House Great Slade Buckingham Industrial Park Buckingham MK18 1PA United Kingdom	Tylucyl 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	tilozin	raztopina za injiciranje	200,000 IU/ml	govedo prašiči	i.m. počasi i.v. (govedo)

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozin, za parenteralno dajanje, ki so namenjena zdravljenju mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp. (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Tilozin je makrolidni antibiotik, ki ga proizvajajo bakterije družine *Streptomyces fradiae*. Deluje predvsem proti po Gramu pozitivnim bakterijam in mikoplazmam. Ne deluje proti bakterijam družine *Enterobacteriaceae*. Tilozin in njegove fosfatne in tartratne soli se uporabljajo v veterinarski medicini za zdravljenje stanj, ki jih povzročajo občutljivi organizmi. Lahko se daje po peroralni ali parenteralni poti. Makrolidi so kategorizirani kot kritično pomembne protimikrobne učinkovine tako v humani kot veterinarski medicini, vendar pa se tilozin ne uporablja v humani medicini.

Finska je opozorila, da obstajajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozin in ki se dajejo parenteralno ter so namenjena zdravljenju mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija družine *Mycoplasma* spp. (ali *Mycoplasma bovis*), ki so trenutno odobrena ali čakajo na odobritev v Evropski uniji.

Mastitis, ki ga povzroča *M. bovis*, se na več načinov razlikuje od okužb z večino najpogostejših povzročiteljev mastitisa (npr. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Pogosto je prizadetih več vimenskih četrti in zaradi tega je občutno zmanjšana proizvodnja mleka. Patogen je zelo nalezljiv in povzroča velike gospodarske izgube.

Finska je opozorila, da v obstoječi znanstveni literaturi ni navedena indikacija „mastitis pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma bovis*“, ampak da se splošno navaja, da ni nobenih možnosti protimikrobnega zdravljenja mastitisa pri govedu, ki ga povzroča mikoplazma.

Finska je menila, da neučinkovito zdravljenje mikoplazmatskega mastitisa s tilozinom predstavlja resno zaskrbljenost za zdravje živali in ljudi, povzroča zamude pri postavljanju pravilne diagnoze, omogoča širjenje patogena na druge krave, ovira učinkovite/preudarne ukrepe za nadzor in povečuje tveganje za razvoj protimikrobne odpornosti zaradi nepotrebne uporabe protimikrobnih zdravil.

Zato je Finska 22. junija 2016 začela napotitveni postopek v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozin, ki se dajejo parenteralno in so namenjena zdravljenju mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp. Zaprosila je, naj Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) prouči razpoložljive podatke in sedanja znanstvena dognanja ter poda svoje mnenje o tem, ali bi bilo treba indikacijo „mastitis pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp.“ odobriti, ohraniti, spremeniti ali izbrisati iz informacij o zgoraj navedenih zdravilih.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Uporaba tilozina kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini je bila obravnavana v dokumentu o presoji odbora CVMP glede uporabe makrolidov, linkozamidov in streptograminov (MLS) pri živalih za proizvodnjo živil v Evropski uniji: razvoj odpornosti in vpliv na zdravje ljudi in živali (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Odbor je sklenil, da je treba indikacije za uporabo prednostno omejiti na tiste, za katere je bila dokazana učinkovitost, in da se je treba izogibati splošnim indikacijam

¹ CVMP reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

brez trdne klinične osnove. Pri starih zdravilih, kjer so podatki skopi, je treba, kjer je to potrebno, indikacije pregledati in spremeniti na podlagi obstoječega strokovnega znanja.

V tem postopku nobeden od zadevnih prosilcev/imetnikov dovoljenja za promet ni predložil podatkov v podporo uporabi tilozina, ki se daje parenteralno, za zdravljenje mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp. Imetnik dovoljenja za promet za referenčno zdravilo „Tylan 200 mg/ml“ Elanco Animal Health se je strinjal s pomisleki in ugotovil, da je premalo zanesljivih predkliničnih in kliničnih podatkov v podporo ustrezni indikaciji. S tem je ta imetnik dovoljenja za promet predlagal brisanje bakterije *Mycoplasma* spp. iz indikacij za mastitis pri govedu za zadevna zdravila za injiciranje, ki vsebujejo tilozin, v Evropski uniji.

Mycoplasma spp. po vsem svetu povzroča različne okužbe, vključno z boleznijo dihal, vnetjem srednjega ušesa, artritisom in mastitisom pri govedu. Glavni patogen iz rodu je bakterija *Mycoplasma bovis*, ki je bila prvič izolirana iz mastitisa pri govedu v ZDA v 60. letih 20. stoletja. Od takrat se je razširila na govedo po vsem svetu in znano je, da povzroča hude gospodarske izgube v prizadetih čredah.

Mastitis, ki ga povzroča bakterija *M. bovis*, se na več načinov razlikuje od okužb, ki jih povzroča večina najpogostejših povzročiteljev mastitisa (npr. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). *M. bovis* je zelo nalezljiv patogen vimena, ki običajno povzroča mastitis, ki prizadene več vimenskih četrti, saj se lahko širi po hematološki poti. Klinični znaki so različni, vendar je izguba mleka običajno precejšnja. Okužene krave lahko ostanejo navzven normalne z nekaj kliničnimi znaki, tudi v hudih primerih. Prizadeto mleko se lahko zdi normalno, vendar je lahko tudi gnojno in/ali ima nenormalne in razbarvane izločke. Poleg širjenja na druge vimenske četrti je mogoče hematološko širjenje mikoplazme na druge dele telesa, npr. sklepe, dihala in ušesa. Mikoplazma se zlahka širi tudi prek okuženega mleka ali opreme za molžo. Tako lahko neodkrit ali neučinkovito zdravljen mastitis pri kravi sčasoma vodi do več okužb pri živalih različnih starosti.

Mikoplazme ne rastejo na konvencionalnih medijih, kar ovira diagnozo. Potrebni so posebni mediji in okolje, inkubacijska doba pa je dolga (7–10 dni). Iz istih razlogov je preizkušanje občutljivosti *Mycoplasma* spp. težavno. V času, ko je bil tilozin prvič odobren za uporabo v veterinarski medicini, ni bila na voljo mednarodno dogovorjena metodologija za preizkušanje občutljivosti in taka metodologija še vedno ne obstaja.

Sodobne tehnologije, kot je polimerazna verižna reakcija (PCR), so omogočile bistveno hitrejšo prepoznavanje bakterije *M. bovis*. Čas poskusov se je skrajšal na nekaj ur v primerjavi s skoraj dvema tednoma, ki so potrebni za konvencionalne kulture. Presajanje večjega rezervoarja mleka se lahko uporablja za odkrivanje okužbe v čredi, nadaljnja izsleditev živali prenašalk in novih okužb pa je mogoča z združenim in/ali individualnim vzorčenjem.

Kljub izboljšanim diagnostičnim tehnologijam dejstvo, da se ta patogen lahko občasno izloča v mleko okuženih krav, še vedno pomeni velik izziv pri diagnozi mikoplazmatskega mastitisa (in pri ocenjevanju uspešnosti protimikrobnega zdravljenja).

Leta 1977 je Jasper² opisal naravni potek bolezni kot nepredvidljiv in prepoznal nevarnost pri kravah, pri katerih se patogen izloča občasno. Te ugotovitve so bile od takrat preverjene. V študiji Biddle *et al.* 2003³ so 28 dni vsak dan zbirali vzorce mleka 10 krav molznic, okuženih z bakterijo *Mycoplasma* spp., in jih nanесли neposredno na mikoplazmatski agar za oceno vzorcev izločanja. 29 % sestavljenih vzorcev (81/280) in 43 % vzorcev mleka iz vimenske četrti (433/1008) ni povzročilo rasti mikoplazme. Avtorji so ugotovili, da se tveganje za napačno diagnozo poveča, če se ne testira več vzorcev mleka.

² Jasper 1977. *Mycoplasma* and mycoplasma mastitis; JAVMA 1977 Vol. 170 No.10: 1167-1171

³ Biddle MK, Fox LK, Hancock D 2003. Patterns of mycoplasma shedding in the milk of dairy cows with intramammary mycoplasma infection. J Am Vet Med Association 2003, 223 (8) 1163-1166

Negativni rezultat kultivacije po zdravljenju se je v preteklosti lahko zmotno razlagal kot bakteriološka ozdravitev, čeprav je trenutno znano le, da je to značilnost okužbe.

Jasper je bil tudi eden izmed prvih, ki je dvomil o učinkovitosti protimikrobnih zdravil pri zdravljenju mikoplazmatskega mastitisa. Poročal je o testiranju različnih protimikrobnih zdravil, vključno z tilozinom. Podrobnosti o poskusih zdravljenja so redki, vendar je rezultate opisal kot v celoti nezadovoljive. Delež krav, ki so bile pozitivne na bakterijo *M. bovis* po 5-dnevnem zdravljenju s tilozinom (3 g/kravo/dan i.m.), je znašal 53 % (8/15) (Jasper (1977)). Odmerek 3 g/kravo/dan je v razponu, splošno odobrenem v Evropi, tj. 4–10 mg/kg/dan i.m.

Pri temeljitem pregledu literature, da bi našli nove podatke o učinkovitosti tilozina pri zdravljenju mikoplazmatskega mastitisa, ni bilo mogoče najti izvirnih študij. Namesto tega je bilo objavljenih več obsežnih preglednih člankov, ki obravnavajo mikoplazmatski mastitis (Pfützner in Sachse (1996)⁴, Nicholas in Ayling (2003)⁵, Gonzalez in Wilson (2003)⁶, Maunsell *et al.* (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas *et al.* (2016)⁹). Skupno stališče teh preglednih člankov je, da je mikoplazmatski mastitis neozdravljiv ali neodziven na protimikrobno zdravljenje in da je za preprečevanje širjenja patogena v čredi ključnega pomena hitra opredelitev okuženih živali.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Namen napotitvenega postopka je bil proučiti razpoložljive podatke in sedanja znanstvena spoznanja o učinkovitosti parenteralnega dajanja formulacij tilozina, odobrenih za zdravljenje mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp.

Ocena koristi

Predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet niso predložili nobenih predkliničnih ali kliničnih podatkov v podporo indikaciji, prav tako pa niso bile ugotovljene prednosti uporabe tilozina pri zdravljenju mastitisa, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp. Ta zdravila za uporabo v veterinarski medicini so navedena tudi za zdravljenje nekaterih drugih bolezni, vključno z dihalnimi in gastrointestinalnimi okužbami, vendar te indikacije ne sodijo na področje uporabe tega napotitvenega postopka.

Ocena tveganja

Tilozin pripada makrolidom, ki so razvrščeni kot kritično pomembna protimikrobna zdravila tako v veterinarski kot v humani medicini. Na splošno velja, da vsaka uporaba protimikrobnih zdravil povečuje nevarnost za protimikrobno odpornost, zato se je treba za zmanjšanje tveganja za prenos te odpornosti na ljudi in živali skrbno izogibati vsem nepotrebnim uporabam.

Bakterija *M. bovis* je zelo nalezljiv patogen vimena, ki se zlahka širi. Predstavlja veliko težavo za proizvodnjo mleka in dobro počutje živali v prizadetih čredah in povzroča hude gospodarske izgube. Bakterija *Mycoplasma* spp. poleg mastitisa povzroča dihalne okužbe, artritis in otitis, tako pri mladem kot pri starem govedu. Neučinkovito zdravljenje mastitisa, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp., s tilozinom upočasni pravilno diagnozo, ovira učinkovite ukrepe za nadzor in omogoča širjenje patogena

⁴ Pfützner H. and Sachse K. 1996. *Mycoplasma bovis* as an agent of mastitis, pneumonia, arthritis and genital disorders in cattle. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 1996, 15(4), 1477-1494

⁵ Nicholas RAJ and Ayling R 2003. *Mycoplasma bovis*: disease, diagnosis and control; Res. Vet. Sci. 2003: 74: 105-112

⁶ Gonzalez RN and Wilson DJ 2003. *Mycoplasma* mastitis in dairy herds; Vet Clin North Am Food Anim Pract 2003: 19(1):199-221

⁷ Maunsell FP, Woolums AR, Francoz D, Rosenbuch RF, Step DL, Wilson DJ, Janzen ED 2011. ACVIM Consensus Statement: *Mycoplasma bovis* infections in cattle; J Vet Intern Med; 2011: 25:772-783

⁸ Fox LK 2012. *Mycoplasma* mastitis: causes, transmission and control. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2012; 28: 225-37

⁹ Nicholas RAJ, Fox LK, Lysnyansky I 2016. *Mycoplasma* mastitis in cattle: To cull or not to cull. A review. Vet Journal 2016 (2016) 142-147

na druge živali v čredi, s čimer ogroža zdravje in dobro počutje živali ter poveča potrebo po protimikrobnem zdravljenju in razvoju protimikrobne odpornosti.

Spremljanje pomanjkanja učinkovitosti je del sistema veterinarske farmakovigilance. Vendar je težko, če ne celo nemogoče, oceniti dejansko stopnjo pomanjkanja učinkovitosti tilozina pri zdravljenju „mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp.“, ki temelji zgolj na podatkih o farmakovigilanci, saj je zelo verjetno, da se o takih škodljivih učinkih protimikrobnih zdravil zelo redko poroča.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja

Odbor je menil, da je treba vse navedbe indikacij „mastitis pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp.“ ali „mastitis pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma bovis*“ izbrisati iz informacij o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozin in se dajejo parenteralno.

Ker so bile zgoraj navedene indikacije več let vključene v informacije o teh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, je Odbor ocenil, da bi bilo treba zagotoviti informacije o odpravi indikacije in informacijam o zdravilu dodati naslednji opozorilni stavek: „Podatki o učinkovitosti ne podpirajo uporabe tilozina za zdravljenje mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp.“.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Na podlagi razpoložljivih podatkov je Odbor ocenil, da zdravljenje mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp., z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozin in se dajejo parenteralno, ni učinkovito. Poleg tega je zaključil, da neučinkovito zdravljenje s protimikrobnimi zdravili s tilozinom upočasni pravilno diagnozo, ovira učinkovite ukrepe za nadzor in omogoča širjenje patogena, s čimer ogroža dobro počutje živali, povzroča hude gospodarske izgube in tveganje povečane rabe protimikrobnih zdravil in odpornosti.

*Odbor je ocenil, da bi se lahko v primeru, če bi se indikacija „mastitis pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp.“ ali „mastitis pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma bovis*“ izbrisala iz indikacij parenteralnih zdravil s tilozinom, razmerje med koristmi in tveganji teh zdravil še naprej obravnavalo kot pozitivno.*

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

ob upoštevanju naslednjega:

- v odsotnosti predkliničnih ali kliničnih podatkov in na podlagi sedanjih znanstvenih dognanj je odbor CVMP presodil, da zdravljenje mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp., z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozin in se dajejo parenteralno, ni učinkovito;
- odbor CVMP je presodil, da neučinkovito zdravljenje mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp., s protimikrobnimi zdravili s tilozinom upočasni pravilno diagnozo, ovira učinkovite ukrepe za nadzor in omogoča širjenje patogena, s čimer ogroža zdravje in dobro počutje živali, povzroča hude gospodarske izgube in povečano tveganje za protimikrobno odpornost zaradi povečane potrebe po zdravljenju s protimikrobnimi zdravili. Zato je odbor CVMP zaključil, da indikacije „mastitis pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp.“ ali „mastitis pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma bovis*“ ni več mogoče navajati;

odbor CVMP je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozin, ki se daje parenteralno, in so namenjena zdravljenju mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp. (glejte Prilogo I), in sicer je treba popraviti povzetek glavnih

značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo v skladu s priporočenimi spremembami informacij o zdravilu, opredeljenimi v Prilogi III. Poleg tega ta indikacija ne sme biti odobrena za vloge v postopku pridobivanja dovoljenja za promet (glejte Prilogo I).

Priloga III

Spremembe ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.2 Indikacija(e) za uporabo

Kjer je ustrezno, izbrišite indikacijo „mastitis pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp.“. Indikacijo je treba izbrisati tudi v primerih, kjer indikacija za določeno zdravilo določa patogen mastitisa kot *Mycoplasma bovis*.

[Vsem zdravilom dodajte:](#)

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Podatki o učinkovitosti ne podpirajo uporabe tilozina za zdravljenje mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Kjer je ustrezno, izbrišite vsa priporočila za odmerjanje v zvezi z „mastitisom pri govedu, ki ga povzroča bakterija družine *Mycoplasma* spp.“. V primerih, kjer indikacija za določeno zdravilo določa patogen mastitisa kot *Mycoplasma bovis*, je treba izbrisati tudi navodila za odmerjanje.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Kjer je ustrezno, izbrišite vse sklice na „mastitis pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp. ali *Mycoplasma bovis*“.

Označevanje:

Kjer je ustrezno, izbrišite vse sklice na „mastitis pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp. ali *Mycoplasma bovis*“.

Navodilo za uporabo:

4. INDIKACIJA(E)

Kjer je ustrezno, izbrišite indikacijo „mastitis pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp.“. Indikacijo je treba izbrisati tudi v primerih, kjer indikacija za določeno zdravilo določa patogen mastitisa kot *Mycoplasma bovis*.

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Kjer je ustrezno, izbrišite vsa priporočila za odmerjanje v zvezi z „mastitisom pri govedu, ki ga povzroča bakterija družine *Mycoplasma* spp.“. V primerih, kjer indikacija za določeno zdravilo določa patogen mastitisa kot *Mycoplasma bovis*, je treba izbrisati tudi navodila za odmerjanje.

[Vsem zdravilom dodajte:](#)

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Podatki o učinkovitosti ne podpirajo uporabe tilozina za zdravljenje mastitisa pri govedu, ki ga povzroča bakterija *Mycoplasma* spp.