

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, predlagateljev in 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)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Avstrija	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Avstrija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Avstrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Tylan 200 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Avstrija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Avstrija	Vetoquinol Österreich GmbH Gußhausstraße 14/5 1040 Vienna Austria	Tylucyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Belgija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Belgija	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Belgija	Eli Lilly Benelux NV Division Elanco Animal Health Markiesstraat 1 B-1000 Brussel Belgium	Tylan 200	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Belgija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Belgija	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Bolgarija	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	PHARMASIN 50 solution for injection	tilozinova baza	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Bolgarija	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -50 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	tilozinova baza	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Bolgarija	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Bolgarija	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Bolgarija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Bolgarija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pighs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Hrvaška	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet, 200 mg/ml, otopina za injekciju za goveda i svinje	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Hrvaška	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl, 200 mg/mL, otopina za injekciju za goveda i svinje	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Ciper	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilosin 200 mg/ml Solution for Injection for pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Ciper	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και χοίρους	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Češka	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet, 200mg/ml, Injekční roztok pro skot a prasata	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Češka	Vétoquinol s. r. o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	Tylucyl 200 mg/ml injekční roztok pro skot a prasata	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Danska	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Danska	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	TILJET	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Danska	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet.	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Danska	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Tylamasin	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Danska	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 2100 København Ø Denmark	Tylucyl	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Estonija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Estonija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Estonija	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Finska	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Finska	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan vet	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Francija	Aniserve GmbH Geyerspergerstr. 27 80689 Munchen Germany	TYLOVECTIN 200 SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, CAPRINS ET PORCINS	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Francija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Francija	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Francija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Francija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Francija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution injectable pour bovis ovins caprins et porcins	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Francija	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Francija	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nemčija	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Tylobel 25%	tilozinova baza	250 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nemčija	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nemčija	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nemčija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goates	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nemčija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Nemčija	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Tylan 200	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nemčija	Selectavet Dr. Otto Fischer Am Kögelberg 5 D-83629 Weyarn/Holzolling Germany	Tylosel-200	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nemčija	Vetoquinol GmbH Reichenbachstr. 1 D-85737 Ismaning Germany	Tylucyl 200 mg/ml	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Grčija	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Grčija	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455 Alimos Greece	Tiljet	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Grčija	Eli Lilly Regional Operations GmbH, Elanco Animal Health, Kölblgasse 8 – 10, 1030 Vienna, Austria	Tylan 200	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Grčija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Grčija	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Madžarska	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Madžarska	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest Hungary	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Madžarska	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Madžarska	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Irska	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Irska	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Irska	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Irska	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Irska	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Irska	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	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Italija	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Italija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 20, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini, cani.	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Italija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Italija	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ierland	Bilovet 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Italija	Eli Lilly Italia SpA Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino - FI Italy	TYLAN® 200, 200 mg/ml soluzione iniettabile, per bovini e suini.	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Italija	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	SUPRATIL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Italija	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	VETIL, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini e cani	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Italija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Italija	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Latvija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tylosine Ceva 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Latvija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, aitām, kazām un cūkām	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Latvija	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Litva	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tilject 200 mg/ml injekcinis tirpals galvijams ir kiaulēms.	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Litva	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Litva	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	tilozinova baza	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Litva	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Luksemburg	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Luksemburg	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Luksemburg	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Luksemburg	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nizozemska	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 mg oplossing voor injectie voor runderen, geiten en varkens	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nizozemska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nizozemska	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200 injectie oplossing voor injectie voor rund, kalf en varken	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nizozemska	Floris Veterinaire Produkten B.V. Kempenslandstraat 33-35 5262 GK Vught The Netherlands	Tylosine 20% P.I.	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Nizozemska	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Nizozemska	Vetoquinol B.V. Postbus 3191 Hertogenbosch 5232 DD's Hertogenbosch The Netherlands	Tylucyl 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens.	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Norveška	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Poljska	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Poljska	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	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Poljska	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Poljska	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 200	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Poljska	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 50	tilozinova baza	50mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Poljska	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Poljska	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Portugalska	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Portugalska	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Portugalska	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	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Portugalska	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	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Portugalska	Vétoquinol, Unipessoal Lda. Rua Consigliéri Pedroso, 123– Edifício H 2730-056 Barcarena Portugal	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Romunija	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Romunija	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Romunija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Romunija	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Slovaška	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injektný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Slovaška	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Slovaška	Vétoquinol s.r.o Zámečnická 411 288 02 Nymburg Česká Republika	TYLUCIL 200 mg/ml injektný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Slovenija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Slovenija	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Španija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Španija	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Španija	Ceva Salud Animal, S.A. Avinguda Diagonal, 609 - 615 08028 Barcelona Spain	TYLJET 200 MG/ML SOLUTION FOR INJECTION FOR CATTLE AND PIGS	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Španija	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	TRELACON 200.000 UI/ml SOLUCION INYECTABLE	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Španija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Španija	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	TILOSINA 200 mg/ml GANADEXIL solucion inyectable	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Španija	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TILOSIVEN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Španija	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TISERGEN 200 mg/ml	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Španija	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	TILOSUL	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Španija	Mevet Polígono Ind El Segre	TILOVALL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
	Avenida de la Industria, Parc 410 25191 Lleida, Lérida Spain						
Španija	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	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Švedska	Ceva Animal Health AB Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sweden	TILJET	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Švedska	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Švedska	Vetoquinol Scandinavia AB Torgattan 2 26521 Åstorp Sweden	Tylucyl	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 Solution for Injection for Cattle, Goats and Pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Združeno kraljestvo	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL UK	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	prašiči	intramuskularna uporaba

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetkov glavnih značilnosti zdravil

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozinovo bazo (kot edino učinkovino) in so v obliki raztopine za injiciranje za intramuskularno uporabo pri prašičih (glejte poglavje I)

1. Uvod

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

V skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES so bile predložene vloge, tj. generična vloga za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z decentraliziranim postopkom za dve zdravili za uporabo v veterinarski medicini, s Francijo kot referenčno državo članico (FR/V/0325/001/DC in FR/V/0326/001/DC). Referenčno zdravilo je bilo zdravilo Tylan 200 raztopina za injiciranje, ki je bilo odobreno v različnih državah članicah. Med decentraliziranimi postopki se je pokazalo, da so za zdravilo „Tylan 200 raztopina za injiciranje“ za uporabo pri prašičih v Evropski uniji odobrene različne karence z razponom od 5 do 46 dni. Poleg tega je bilo ugotovljeno, da je v nekaterih državah članicah volumen injiciranja omejen, v drugih pa ne. Razlikuje se tudi odmerjanje različnih zdravil, in sicer od 10 do 20 mg/kg telesne mase na dan po intramuskularni poti, dano v 3 do 5 dneh. Večina zdravil (124 od 132) se daje v odmerku 10 mg/kg telesne mase na dan. Pri štirih zdravilih je priporočeno odmerjanje 20 mg/kg telesne mase na dan, pri preostalih štirih zdravilih pa je 10 mg/kg telesne mase dvakrat na dan.

Francija je menila, da je treba zadevo v interesu zaščite varnosti potrošnikov v Uniji predložiti odboru CVMP, in zahtevala, da odbor pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov, ter priporočila karenco za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozinovo bazo (kot edino učinkovino), v obliki raztopine za injiciranje za intramuskularno uporabo pri prašičih.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Kakovostna in količinska sestava

Prejete so bile informacije o sestavi zadevnih zdravil ($n = 132$). Pri 127 zdravilih je koncentracija tilozina 200 mg tilozinove baze/ml. Pri štirih zdravilih je koncentracija tilozinove baze 50 mg/ml, pri enem zdravilu pa je koncentracija tilozinove baze 250 mg/ml.

Ne glede na koncentracijo tilozina je formulacija vseh zadevnih zdravil zelo podobna. Pri vseh formulacijah sta glavni pomožni snovi propilenglikol in voda, konzervansa pa sta benzilalkohol in/ali etanol, ki sta v zdravilu prisotna v zelo nizkih koncentracijah. Propilenglikol je prisoten v različnih koncentracijah, vendar v razponu, ki naj ne bi pomembno vplival na viskoznost zdravila in s tem na absorpcijo učinkovine. Kljub koncentraciji propilenglikola ali vrste konzervansa imajo vsa zdravila podobne ciljne vrednosti pH, gostota zdravil pa je zelo blizu gostoti vode. Posledično se pričakuje, da se vse formulacije glede absorpcije na mestu injiciranja vedejo podobno.

Izločanje ostankov v prašičjem mesu in organih

Na voljo je sedem študij ostankov, opravljenih na prašičih z uporabo raztopine tilozina za injiciranje, ki se daje po intramuskularni poti. Šest študij je bilo opravljenih z zdravilom Tylan 200 mg/ml, Tisergen 200 mg/ml, Bilosin 200 mg/ml ali Tilosina 200 mg/ml. Za eno študijo uporabljena formulacija zdravila ni znana.

Na voljo sta bili dve z dobro laboratorijsko prakso (GLP) skladni študiji izločanja ostankov. Ena od študij je bila izvedena leta 1990 z zdravilom Tylan 200 mg/ml raztopina za injiciranje. Telesna masa zdravljenih prašičev je segala od 19 kg do 26 kg. Skupine šestih živali so bile zdravljene z odmerkom 10 mg/kg telesne mase enkrat na dan 5 dni, z največjim volumnom injiciranja 1,3 ml. Živali so bile zaklane v šestih urah ali 3., 7., 14. ali 28. dneh po zdravljenju. Ledvice, jetra, koža in maščevje, mišice in mesto injiciranja (osnovni vzorec 200 g) so analizirali s pomočjo postopka HPLC-UV za ostanke tilozina, z mejo določljivosti 50 µg/kg (tj. polovica najvišje mejne vrednosti ostankov (MRL) 100 µg/kg). Po treh dneh so tilozin zaznali samo na mestu injiciranja. Sedem dni po zadnji injekciji so bile vrednosti ostankov na vseh mestih injiciranja pod mejno vrednostjo ostankov. Glede na to študijo je karenc, ki jo je mogoče določiti za odmerjanje 10 mg/kg telesne mase na dan pet zaporednih dni in izračunati po „alternativnem“ postopku za določanje karence, skladno s sporočilom odbora CMP glede priporočil za usklajevanje karenc (EMA/CVMP/036/95)¹, s 30-odstotnim varnostnim razponom, 10 dni. Največji injicirani volumen, ki so ga preskusili v tej študiji (1,3 ml), pa je zaradi majhne telesne mase živali, uporabljenih v tej študiji, (smernice VICH GL 48 priporočajo telesno maso prašičev od 40 do 80 kg) manjši od priporočenega volumna. Če to ekstrapoliramo na večje prašiče (prašiče pitance ali svinje), bi tako morali skupni odmerek razdeliti, za kar bi bilo potrebnih več injekcij, kar ni izvedljiva možnost. V tem primeru se šteje, da te študije ni mogoče uporabiti za določitev karence za prašiče za zdravila, na katera se nanaša ta napotitveni postopek.

Druga študija izločanja ostankov, skladna z dobro laboratorijsko prakso, je bila opravljena leta 2010 z zdravilom Tisergen 200 mg/ml. Študija je bila večinoma izvedena v skladu s trenutnimi standardi. Nekateri vzorci z mesta injiciranja zdravljenih prašičev pa so imeli maso manjšo od mase 500 g ± 20 %, ki jo priporoča smernica odbora CVMP za osnovni vzorec, in mase 300 g ± 20 % (EMA/CVMP/542/03)², ter je znašala od 366 do 440 g (osnovni vzorec) in od 215 do 288 g (vzorec okolice mesta injiciranja). Vrednost pH testnega zdravila (glede na potrdilo o analizi) je bila rahlo bolj kislota kot vrednost pH zdravila Tisergen 200, o kateri so poročali v specifikacijah zdravila za končno zdravilo, vendar je o majhni razliki v pH odbor CVMP menil, da ne vpliva na rezultate, pridobljene v povezavi z izločanjem ostankov. Telesna masa prašičev, uporabljenih v študiji, je segala od 45,08 kg do 54,56 kg (v skladu s priporočilom smernic VICH GL 48). Skupine šestih živali so bile zdravljene z odmerkom 20 mg/kg telesne mase enkrat na dan 5 dni, z največjim volumnom injiciranja 5,5 ml. Živali so bile zaklane 7., 12., 17., 22. in 27. dan po zdravljenju. Ledvice, jetra, koža in maščevje, mišice in mesto injiciranja (osnovni vzorec in okolica) so analizirali s pomočjo validiranega postopka HPLC-UV za tilozin A, ostanek označevalcev, s mejo določljivosti 50 µg/kg (polovica mejne vrednosti ostankov). Ravni določljivosti tilozina A so bile izmerjene samo v vzorcih iz prvih dveh časovnih točk zakola (7. dan in 12. dan po zdravljenju). V mišicah, jetrih, ledvicah ter koži in maščevju so bile koncentracije tilozina A v vseh časovnih točkah pod mejno vrednostjo ostankov (100 µg/kg). Na mestu injiciranja so bile koncentracije tilozina A 7. dan po zdravljenju nad mejo določljivosti pri petih vzorcih od šestih, nad mejno vrednostjo ostankov pa pri dveh živalih od šestih. 12. dan po zdravljenju je bil nad mejo določljivosti samo en vzorec. Posledično je karenc, ki jo je mogoče izpeljati iz podatkov študije, pri odmerjanju 20 mg/kg telesne mase na dan pet zaporednih dni in z uporabo „alternativnega postopka“

¹ Sporočilo odbora CVMP o pristopu k usklajevanju karenc (EMA/CVMP/036/95) – [povezava](#).

² Smernica odbora CVMP o ostankih na mestu injiciranja (EMA/CVMP/542/03-FINAL) – [povezava](#).

s 30-odstotnim varnostnim razponom (ob upoštevanju vzorca nad LOQ 12. dan), 16 dni z omejenim volumnom injiciranja 5 ml.

Tretja študija, ki ni bila skladna z dobro laboratorijsko prakso, je bila izvedena leta 1992 z zdravilom Bilosin 200 mg/ml raztopina za injiciranje. Zasnova te študije ni bila v skladu s trenutnimi standardi. Telesna masa prašičev, ki so bili uporabljeni v študiji, je segala od 64 kg do 77 kg. Skupine po štiri živali so zdravili z odmerkom 5 ml zdravila na žival, tj. 12,5–15,6 mg/kg vsakih 12 ur 3 dni, in zaklali 7., 14. in 21. dan po zdravljenju. Ledvice, jetra, mišice in mesto injiciranja so analizirali s pomočjo delno validirane mikrobiološke metode za tilozin, z mejo zaznavnosti 200 µg/kg (to je dvakrat toliko kot mejna vrednost ostankov). V mišicah in ledvicah so bile vse koncentracije tilozina v vseh časovnih točkah pod mejo zaznavnosti. Na mestu injiciranja so koncentracije tilozina pri dveh živalih 7. dan po zdravljenju presegale mejo zaznavnosti in mejno vrednost ostankov, nato pa so se 14. in 21. dan znižale pod mejo zaznavnosti. V jetrih so koncentracije tilozina 7. dan po zdravljenju presegale mejo zaznavnosti in mejno vrednost ostankov pri vseh živalih, 14. dan po zdravljenju pa pri treh živalih (med 210 in 320 µg/kg), in so se nato 21. dan znižale pod mejo zaznavnosti. Rezultate te študije je težko razložiti, saj ni mogoče oceniti, kolikšen delež koncentracije tilozina, zaznane s tem postopkom, je tilozin A (tilozin A je namreč ostanek označevalcev za mejno vrednost ostankov). Presnova v jetrih je pomembna in verjetno je, da se delež tilozina A v primerjavi z deležem začetnega zdravila zmanjšuje. Podatki, zbrani na teletih, na primer kažejo, da tilozin A štiri ure po intramuskularnem dajanju predstavlja 36,7 % mikrobioloških ostankov, prisotnih v ledvicah, 31 % v jetrih in 70 % v mišicah, vendar podatki o injiciranju niso na voljo (EMA, 1997)³. Odbor CVMP meni, da iz te študije zaradi omenjenih pomanjkljivosti, predvsem pa zaradi mikrobiološke metode, ki je bila uporabljena za zaznavo ostankov tilozina, in povezane visoke meje zaznavnosti nad mejno vrednostjo ostankov ni mogoče izpeljati zanesljivega trajanja karence.

Leta 1993 sta bili izvedeni dve študiji ostankov pri prašičih, ki nista bili skladni z dobro laboratorijsko prakso, in sicer z zdravilom Bilosin 200 mg/ml raztopina za injiciranje. Zasnova teh študij ni v skladu s trenutnimi standardi. Telesna masa prašičev, uporabljenih v študiji, je segala od 63,50 kg do 82,55 kg. Skupine po štiri živali so zdravili z odmerkom 5 ml zdravila na žival, tj. od 12,1 mg do 15,7 mg/kg dvakrat na dan 3 dni, in zaklali 21., 28. in 35. dan po zdravljenju. Ledvice, jetra, maščevje, kožo, mišice in mesto injiciranja (podatki o vzorcu mesta injiciranja niso na voljo) so analizirali s pomočjo delno validiranega mikrobiološkega postopka za tilozin, z mejo določljivosti 100 µg/kg (tj. enako mejni vrednosti ostankov). V mišicah, maščevju, koži, ledvicah in na mestu injiciranja so bile 21., 28. in 35. dan vse koncentracije tilozina pod mejo določljivosti (100 µg/kg). V jetrih so koncentracije tilozina 21. in 28. dan po prejemu zadnjega odmerka presegale mejno vrednost ostankov, nato pa so se 35. dan zmanjšale pod mejno vrednost. Kot v predhodni študiji je rezultate obeh študij, ki nista bili skladni z dobro laboratorijsko prakso, težko razlagati in uporabljati za namen določitve karenc, še zlasti ker ta metoda ne dovoljuje ocene, kolikšen delež koncentracije tilozina, zaznane s to mikrobiološko metodo, ustreza tilozinu A. Odbor CVMP zato meni, da na podlagi te študije zaradi njenih številnih pomanjkljivosti (predvsem uporabe mikrobiološkega postopka) ni mogoče zanesljivo določiti karence.

Na voljo je bila dodatna recenzirana študija, ki so jo leta 2002 opravili Prats in sod.⁴, in sicer z zdravilom Tilosina 200 mg/ml. V objavi ni podatkov o skladnosti študije z dobro laboratorijsko prakso, zasnova študije pa ni v skladu z vsemi trenutnimi standardi. Telesna masa prašičev je segala od 28 kg do 32 kg. Skupine po štiri živali so zdravili z odmerkom 10 mg/kg telesne mase enkrat na dan pet dni, nato pa so jih 3., 7., 10. in 14. dan po zdravljenju zaklali. Ledvice, jetra, koža in maščevje, mišice in mesto injiciranja (jedro 250 g) so analizirali s postopkom HPLC-UV za tilozin A, ostanek označevalcev,

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

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

z mejo določljivosti 50 µg/kg. 10. in 14. dan po zdravljenju so bili vsi vzorci pod mejo določljivosti. V jetrih so bile koncentracije tilozina A v vseh časovnih točkah pod mejno vrednostjo ostankov (100 µg/kg). V mišicah je bil 7. dan po zdravljenju en vzorec enak vrednosti mejne vrednosti ostankov. V ledvicah ter koži in maščevju je bil 3. in 7. dan po zdravljenju nad mejno vrednostjo ostankov en vzorec. Na mestu injiciranja so bile koncentracije tilozina A 3. in 7. dan po zadnjem odmerku v vseh vzorcih nad mejno vrednostjo ostankov. Glede na telesno maso preskušanih živali bi moral biti največji volumen injiciranja pod 1,6 ml. Karenca, ki jo je mogoče na podlagi drugega postopka s 30-odstotnim varnostnim razponom izpeljati iz tega nabora podatkov in je povezana z odmerkom 10 mg/kg telesne mase na dan pet zaporednih dni, je 13 dni z omejitvijo volumna injiciranja na 1,6 ml. Če to ekstrapoliramo na večje prašiče (prašiče pitance ali svinje), bi tako morali skupni odmerek razdeliti, za kar bi bilo potrebnih več injekcij, kar ni izvedljiva možnost. Iz tega razloga se šteje, da te študije ni mogoče uporabiti za določitev karence pri prašičih za zdravila, na katera se nanaša ta napotitveni postopek.

Z zdravilom, vsebujočim tilozin, o formulaciji katerega podatki niso na voljo, je bila pri prašičih opravljena še ena recenzirana študija ostankov (Moats in sod., 1985⁵). Zasnova študije ni v skladu s trenutnimi standardi. Telesna masa zdravljenih prašičev je segala od 80 kg do 110 kg. Skupine treh živali so zdravili s posameznim odmerkom 8,8 mg tilozina na kilogram telesne mase in zaklali po štirih urah ter 1., 2., 4. in 8. dan po zdravljenju. Ledvice, jetra, mišice in mesto injiciranja (podatki o vzorcu z mesta injiciranja niso na voljo) so analizirali dva meseca po eksperimentu (podatki o pogojih shranjevanja in stabilnosti tilozina niso na voljo), pri čemer so uporabili postopek HPLC-UV za tilozin z mejo zaznavnosti pod 100 µg/kg, pa tudi mikrobiološki postopek za tilozin z mejo zaznavnosti okrog 500 µg/kg, za katerega podatki o validaciji niso na voljo. V mišicah, jetrih in ledvicah koncentracije tilozina po 24 urah od zdravljenja niso zaznali z nobenim analiznim postopkom. Na mestu injiciranja koncentracije tilozina po 48 urah od zdravljenja niso zaznali z nobeno metodo. Glede na število ugotovljenih pomanjkljivosti odbor CVMP na podlagi te študije ni mogel določiti karence. Ugotovil pa je, da je v primerjavi z drugimi študijami prišlo do padca vrednosti vseh ostankov pod mejno vrednost ostankov šele po 48 urah. Brez podatkov o stabilnosti vzorcev v času shranjevanja pa je ta rezultat zelo vprašljiv.

Dodatna študija ostankov, opravljena z zdravilom Tylan 200, je povzeta v enem od poročil Skupnega strokovnega odbora FAO/SZO za prehranska dopolnila (1991)⁶. Študija je bila predložena v prvotni vlogi za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom Tylan 200 v Franciji. Zasnova študije ni v skladu s trenutnimi standardi. Telesna masa zdravljenih prašičev je bila približno 120 kg. Skupine po treh živali so zdravili z odmerkom 8,8 mg/kg dvakrat na dan tri dni z največjim volumnom injiciranja 5 ml in zaklali 0., 2., 4., 7., 14., 21., 28. in 35. dan po zdravljenju. Ledvice, jetra in mesto injiciranja (osnova: 100–110 g) so analizirali z mikrobiološkim postopkom za tilozin, z mejo določljivosti 100 µg/kg, kar je enako mejni vrednosti ostankov, in za katerega podatki o validaciji niso na voljo. Ostanke so se najdlje obdržali na mestu injiciranja in so bili 21. dan po zdravljenju pri 1 od 3 živali še vedno nad mejno vrednostjo. 28. dan po zdravljenju se je raven ostankov na mestu injiciranja zmanjšala pod mejo določljivosti 100 µg/kg. Pomembno je, da so bili ostanki v vseh drugih vzorčenih tkivih (ledvice in jetra) do 14 dni po zdravljenju pod ustrezno mejno vrednostjo. Zaradi zelo slabega poročanja in dejstva, da je študija temeljila na mikrobiološkem postopku, ki ne omogoča ocene deleža tilozina A v zaznani koncentraciji tilozina, na podlagi te študije ni mogoče oblikovati nobenih zaključkov.

Razprava

⁵ Moats, W. A., Harris, E. W., and 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). Tylosin. In: Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/4, Monographs prepared by the thirty-eight meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome 22-31 January 1991, FAO, Rome 1991, 109-127.

Ta napotitveni postopek zadeva 132 zdravil. Formulacija vseh zadevnih zdravil je zelo podobna, z manjšimi razlikami glede koncentracij uporabljenih pomožnih snovi in učinkovine tilozin. Manjše razlike v koncentracijah istih pomožnih snovi naj ne bi vplivale na izločanje ostankov iz mesta injiciranja. Glede na podobnost formulacij vseh izdelkov v tem napotitvenem postopku in ob upoštevanju, da manjše razlike v koncentracijah tilozina in pomožnih snovi ne bodo vplivale na izločanje ostankov v prašičjih tkivih, odbor CVMP meni, da se lahko zanesljivi podatki iz najzanesljivejših študij uporabijo za določitev karenc za vsa zadevna zdravila v tem napotitvenem postopku.

Odboru CVMP je bilo predloženih sedem študij ostankov pri prašičih. Na podlagi vseh razpoložljivih študij o izločanju ostankov odbor ugotavlja tudi, da je tkivo, ki določa izločanje ostankov, mesto injiciranja. Ob pregledu vseh sedmih razpoložljivih študij je odbor CVMP zaključil, da je študija z zdravilom Tisergen 200 mg/ml, skladna z dobro laboratorijsko prakso in zasnovana skladno s trenutnimi standardi, najzanesljivejša razpoložljiva študija in se lahko uporabi za določitev karence pri prašičih za vsa zadevna zdravila (čeprav je bil pH zdravila, uporabljenega pri tej študiji, nekoliko bolj kisel kot pH, naveden v podatkih o zdravilu). Podatki iz te študije kažejo, da je bil 12. dan po zdravljenju nad mejo določljivosti in pod mejno vrednostjo ostankov 50 µg/kg samo en vzorec (100 µg/kg). S pomočjo druge metode je bil prištet dodatni varnostni faktor 30 %, kar je dalo karenc 16 dni.

Odbor na podlagi rezultatov študije izločanja ostankov, opravljene z zdravilom Tisergen 200 mg/ml pri prašičih, ugotavlja, da je treba pri zdravilih, ki jih zadeva ta napotitveni postopek in vsebujejo tilozin v koncentraciji do 200 mg tilozinove baze na ml, upoštevati karenc 16 dni, z omejitvijo volumna injiciranja na 5 ml. Pri zdravilu za uporabo v veterinarski medicini Tylobel 25%, ki vsebuje 250 mg tilozinove baze na ml (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), odbor meni, da mora biti skupna količina tilozina za injiciranje, ki ga je treba dati, enaka kot pri drugi študiji izločanja ostankov, opravljeni z zdravilom Tisergen 200 mg/ml, in na podlagi katere se določi karenc vseh drugih zadevnih zdravil. Ker je bila v študiji z zdravilom Tisergen 200 mg/ml največja koncentracija injiciranega tilozina 1 g (5 ml × 200 mg/ml), mora biti največji volumen injiciranja zdravila Tylobel 25 % omejen na 4 ml. Smiselno je prišteti še dodaten varnostni faktor 10 %, s katerim se upoštevajo morebitne negotovosti glede vpliva manjšega volumna injiciranja na hitrost absorpcije tilozina na mestu injiciranja. Pri zdravilu Tylobel 25 % (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) mora biti torej karenc 18 dni, volumen injiciranja pa mora biti omejen na 4 ml.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Odbor CVMP je bil zaprosen, naj pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozinovo bazo, v obliki raztopine za injiciranje za intramuskularno uporabo pri prašičih in priporoči karence za meso, pridobljeno iz zdravljenih prašičev.

Ocena koristi

Čeprav učinkovitost zadevnih zdravil pri prašičih v okviru napotitve ni bila natančno ovrednotena, se šteje, da so ocenjevana zdravila učinkovita pri zdravljenju stanj, ki jih občutljivi organizmi povzročajo pri prašičih.

Ocena tveganja

Kakovosti, varnosti za ciljno živalsko vrsto, varnosti uporabnikov in tveganja za okolje pri zadevnih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini v tem napotitvenem postopku niso ocenjevali.

Prepoznano je bilo tveganje v zvezi s trajanjem odobrenih karenc pri prašičih (meso in organi), ki je pri nekaterih zdravilih morda prekratka, da bi koncentracija ostankov tilozina lahko do konca obdobja karence padla pod dovoljeno mejno vrednost v vseh tkivih, namenjenih prehrani, kar pomeni tveganje za potrošnike, ki zaužijejo meso in organe prašičev, zdravljenih s temi zdravili.

Na podlagi lastnih študij izločanja ostankov v tkivih prašičev je za prašičje meso in organe mogoče določiti karenc 16 dni in omejitev volumna injiciranja na 5 ml za vsa zdravila, razen za zdravilo Tylobel 25 % (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), pri katerem se ohraniti karenc 18 dni in omejitev volumna injiciranja na 4 ml. Ekstrapolacija podatkov je bila opravljena na podlagi sestave pomožnih snovi zadevnih zdravil.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Da bi zagotovili varnost potrošnikov živil in prehrabnih izdelkov, proizvedenih iz živali, zdravljenih z zdravili, ki vsebujejo tilozin, je Evropska komisija določila mejno vrednost ostankov za tilozin v tkivih prašičev, namenjenih prehrani. Da bi se lahko koncentracija ostankov tilozina znižala pod mejno vrednost, mora med zdravljenjem in zakolom miniti dovolj časa.

Odbor je presodil, da pri nobenem od zadevnih zdravil razlike v koncentracijah pomožnih snovi ne bodo privedle do različnih hitrosti absorpcije z mesta injiciranja.

Eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bil vključen v postopek, je zagotovil zanesljivo in z dobro laboratorijsko prakso skladno študijo izločanja ostankov, podatki pa so omogočili oblikovanje priporočila o 16-dnevni karenci za meso in organe za 131 zadevnih zdravil, tj. za zdravila, ki vsebujejo 50 mg/ml in 200 mg/ml tilozina v obliki raztopine za injiciranje za intramuskularno uporabo pri prašičih, z omejitvijo volumna injiciranja na 5 ml, ter 18-dnevno karenc za meso in organe za eno zadevno zdravilo (Tylobel 25 % (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)) z omejitvijo volumna injiciranja na 4 ml. K temu je bil prištet dodatni varnostni faktor 10 % za upoštevanje večje jakosti tilozina in s tem morebitnih negotovosti glede vpliva manjšega volumna injiciranja na hitrost absorpcije tilozina na mestu injiciranja.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Ob upoštevanju razlogov za napotitev in razpoložljivih podatkov je odbor CVMP zaključil, da je treba pri 131 zadevnih zdravilih, navedenih v Prilogi I, karenc za meso in organe, pridobljene iz zdravljenih prašičev, popraviti na 16 dni, volumen injiciranja pa omejiti na 5 ml. Pri enem zadevnem zdravilu (Tylobel 25 % (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)) je treba karenc popraviti na 18 dni, volumen injiciranja pa omejiti na 4 ml.

Pri vseh zadevnih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini je splošno razmerje med koristmi in tveganji ob upoštevanju priporočenih sprememb informacij o zdravilu (glejte Prilogo III) pozitivno.

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

Ob upoštevanju naslednjega:

- iz predloženih podatkov je razvidna zelo podobna formulacija zadevnih zdravil, kar omogoča, da se lahko podatki iz zanesljive študije tilozina pri prašičih uporabijo za določitev karenc pri vseh zadevnih zdravilih;
- predložena je bila z dobro laboratorijsko prakso skladna študija, izvedena pri prašičih z raztopino tilozina za injiciranje, na podlagi katere je bilo mogoče določiti karence za meso in organe zdravljenih prašičev za vsa zadevna zdravila, navedena v Prilogi I. Štelo se je, da karence zadostujejo za zagotovitev varnosti potrošnikov ob omejitvi volumna injiciranja;
- na podlagi podatkov o izločanju ostankov pri prašičih je odbor CVMP sklenil, da je treba karence za tilozin za meso in organe, pridobljene iz zdravljenih prašičev, popraviti, da se zagotovi varnost potrošnikov, kot je navedeno v Prilogi III;
- odbor CVMP je menil, da splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila iz te napotitve (glejte Prilogo I) ostaja pozitivno, če se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu;

je odbor CVMP priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozinovo bazo (kot edino učinkovino), v obliki raztopine za injiciranje za intramuskularno uporabo pri prašičih (glejte Prilogo I), in sicer je treba popraviti povzetke glavnih značilnosti zdravil, označevanje in navodila za uporabo v skladu s priporočenimi spremembami informacij o zdravilu, opredeljenimi v Prilogi III.

Priloga III

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

A. Za zdravilo Tylobel 25 %, navedeno v Prilogi I (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Pri prašičih ne dajajte več kot 4 ml na mesto injiciranja.

4.11 Karenca (karence)

Prašiči:

Meso in organi: 18 dni.

Označevanje

8. KARENCA

Prašiči:

Meso in organi: 18 dni.

Navodilo za uporabo

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

Pri prašičih ne dajajte več kot 4 ml na mesto injiciranja.

10. KARENCA

Prašiči:

Meso in organi: 18 dni.

B. Za vsa druga zdravila, navedena v Prilogi I

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Pri prašičih ne dajajte več kot 5 ml na mesto injiciranja.

4.11 Karenca (karence)

Prašiči:

Meso in organi: 16 dni.

Označevanje

8. KARENCA

Prašiči:

Meso in organi: 16 dni.

Navodilo za uporabo

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

Pri prašičih ne dajajte več kot 5 ml na mesto injiciranja.

10. KARENCA

Prašiči:

Meso in organi: 16 dni