

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 zdravila
Avstrija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Avstrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Avstrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, psi, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Avstrija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Bolgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Bolgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	tilozinova baza	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	mačke, govedo, psi, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Bolgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	govedo, psi, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Bolgarija	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	mačke, govedo, psi, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Bolgarija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči,	ovce: intramuskularna

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
	33500 Libourne France	cattle, pigs, sheep and goat				ovce	pot
Danska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Danska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Danska	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Estonija	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Estonija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Francija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Francija	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	ovce	ovce: intramuskularna pot
Francija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
		CAPRINS ET PORCINS					
Francija	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	ovce	ovce: intramuskularna pot
Francija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Grčija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Grčija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	tilozinijev tartrat	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Grčija	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Grčija	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	tilozinijev tartrat	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce, prašiči, psi, mačke	ovce: intramuskularna pot
Grčija	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	tilozinijev tartrat	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, ovce, prašiči, psi, mačke	ovce: intramuskularna pot
Irska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Irska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str.	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči,	ovce: intramuskularna

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
	4550 Peshtera Bulgaria	injection for cattle, sheep, goats and pigs				ovce	pot
Irska	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Italija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Italija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Latvija	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Latvija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katėms	tilozinova baza	50 mg/ml	raztopina za injiciranje	mačke, govedo, psi, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Litva	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams, avims ir ožkoms	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Madžarska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
		részére					
Madžarska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Nemčija	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Nemčija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Nemčija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Poljska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Poljska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Poljska	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	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Portugalska	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Portugalska	Huvepharma NV	PHARMASIN 200 mg/ml	tilozinova	200	raztopina za	govedo,	ovce:

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	baza	mg/ml	injiciranje	koze, prašiči, ovce	intramuskularna pot
Romunija	S.C. Pasteur - Filiala Filipesti Str. Principala, nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	tilozinijev tartrat	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	ovce	ovce: intramuskularna pot
Romunija	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	tilozinijev tartrat	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	ovce	ovce: intramuskularna pot
Romunija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Romunija	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Španija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Španija	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot
Španija	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	tilozinova baza	200 mg/ml	raztopina za injiciranje	govedo, koze, prašiči, ovce	ovce: intramuskularna pot

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetkov
glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za
uporabo**

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozin in so v obliki raztopine za injiciranje za dajanje ovcam (glejte Prilogo 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 kritično pomembne protimikrobne učinkovine v zdravilih za uporabo tako v humani kot veterinarski medicini, vendar pa se v humani medicini tilozin ne uporablja.

V skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES je bila predložena vloga, tj. generična vloga za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z decentraliziranim postopkom za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini Tylovectin, ki vsebuje 200 mg tilozina na ml, s Francijo kot referenčno državo članico (FR/V/0323/001/DC). Referenčno zdravilo je zdravilo Tylan 200 raztopina za injiciranje, ki je bilo odobreno v različnih državah članicah.

Uporaba generičnega zdravila (zdravila Tylovectin) se je nanašala na govedo, prašiče, ovce in koze kot ciljne vrste, kar je v skladu z referenčnim zdravilom, odobrenim v Franciji (zdravilo Tylan 200), vendar v nekaterih državah članicah, vključno z Nizozemsko, referenčno zdravilo ni bilo odobreno za uporabo pri ovcah.

Predlagana karencja za meso ovac za generično zdravilo Tylovectin je bila 42 dni, v skladu s francoskim referenčnim zdravilom Tylan 200.

Iz podatkov o referenčnem zdravilu (zdravilu Tylan 200), ki jih je predložila referenčna država članica Francija, je postalo jasno, da karencja pri ovcah temelji na ekstrapolaciji 28-dnevne karence pri govedu. Za ciljno vrsto, ovce, ni bilo na voljo specifičnih podatkov o ostankih.

V skladu z veljavno zakonodajo in ustreznimi smernicami je treba karence za mejne vrednosti ostankov določiti na podlagi podatkov o izločanju ostankov, specifičnih za vrsto, za vse glavne vrste za proizvodnjo živil. Ovce (meso) veljajo za glavno vrsto za proizvodnjo živil. Smernice odbora CVMP o zahtevah glede podatkov o varnosti in ostankih za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena za manj pomembno uporabo ali uporabo pri manj pomembnih vrstah (MUMS)/na omejenem trgu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1)¹, omogočajo ekstrapolacijo karence med živalskimi vrstami, vendar le z glavne vrste na manj pomembno vrsto.

V odsotnosti podatkov o izločanju ostankov pri glavni vrsti ovce je Nizozemska menila, da karencja pri ovcah za referenčno zdravilo (zdravilo Tylan 200) ni bila zadostno utemeljena, zato je ustreznost karence za referenčno zdravilo pri ovcah nezanesljiva.

Ugotovljeno je bilo, da obstajajo za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozin v obliki raztopine za injiciranje za ovce, v EU različne karence za ovce (mleko, meso in organi), na primer od 8 dni do 42 dni za meso in organe ovac ter od 4 dni do 7 dni za mleko ovac. Nizozemska je zato menila, da je treba zadevo zaradi varstva potrošnikov v Uniji napotiti na Odbor za zdravila za

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

uporabo v veterinarski medicini (CVMP), ter zahtevala, da Odbor pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov in priporoči karence pri ovcah (za meso, organe in mleko).

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Kakovostna in količinska sestava

Prejete so bile informacije o sestavi zadevnih zdravil ($n = 50$). Tri zdravila vsebujejo tilozin v koncentraciji 50 mg/ml, preostalih 47 zdravil pa v koncentraciji 200 mg/ml.

Ne glede na koncentracijo tilozina je formulacija 49 zadevnih zdravil zelo podobna. Za teh 49 zdravil so kot pomožne snovi navedeni benzilalkohol in propilenglikol (v koncentracijah, ki se med zdravili nekoliko razlikujejo) ter različni regulatorji pH v majhnih koncentracijah. V okviru te skupine 49 zdravil vsebuje večina zdravil kot učinkovino tilozinovo bazo, samo pet zdravil pa kot učinkovino vsebuje tilozinijev tartrat. Za kemične oblike učinkovine, ki je tilozinova baza ali tartrat, velja, da se vedejo podobno (FAO, 2006²). Ker je tilozin šibka baza s pK_a 7,73, lahko pričakujemo, da v fizioloških pogojih (tj. pri pH 7,4) ionizira in tvori soli. Zato velja, da kemična oblika ne vpliva na absorpcijo ostankov iz tkiv (vključno z mestom injiciranja). Za razlike v koncentracijah benzilalkohola in propilenglikola ter regulatorjev pH ni veljalo, da vplivajo na absorpcijo ostankov iz tkiv in z mesta injiciranja.

Za eno zdravilo (zdravilo Tilocen) je bil namesto propilenglikola uporabljen vehikel polietilenglikol 400. Čeprav velja, da manjše razlike v koncentracijah istih pomožnih snovi ne vplivajo na izločanje ostankov, lahko različni vehikli vplivajo na viskoznost formulacij, to pa lahko vpliva na absorpcijo. Dejansko so objavljeni podatki pokazali, da je hitrost absorpcije z mesta injiciranja obratno sorazmerna viskoznosti zdravila, tj. večja ko je viskoznost, počasnejša je absorpcija (Kakemi in sod., 1972³). Glede na to, da se viskoznosti propilenglikola in polietilenglikola 400 razlikujeta, ni mogoče izključiti njunega pomembnega vpliva na absorpcijo in izločanje ostankov ter posledično na karence, potrebne za raztopine tilozina za injiciranje, ki vsebujejo te različne pomožne snovi.

Izločanje ostankov iz mesa in organov ovac

Dva zadevna imetnika dovoljenja za promet z zdravilom sta predložila dve študiji izločanja ostankov. Rezultatov ene od študij ni bilo mogoče uporabiti, ker ni bilo podatkov o koncentracijah ostankov na mestu injiciranja. Druga predložena študija je bila študija o ostankih, skladna z dobro laboratorijsko prakso, ki je bila izvedena pri ovcah z raztopino tilozina za injiciranje, in sicer z intramuskularnim dajanjem. Ta študija je bila izvedena z zdravilom Tylosin/Anafasis, ki je kot pomožni snovi vsebovalo benzilalkohol in propilenglikol. V tej študiji je bilo potrjeno, da je tkivo, ki določa karence, mesto injiciranja. Podatkov iz te študije ni bilo mogoče uporabiti kot podlago za ekstrapolacijo karence na edino zdravilo, ki kot pomožno snov vsebuje polietilenglikol 400 (zdravilo Tilocen, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: A. Nikolakopoulos, S.A), saj ni mogoče izključiti razlik med absorpcijo ostankov z mesta injiciranja teh dveh zdravil (tj. glede na razlike v viskoznosti zdravil z različnimi pomožnimi snovmi), kot je navedeno v predhodnem odstavku.

Rezultati te študije o ostankih so bili uporabljeni za določitev karenc za preostalih 49 od 50 zadevnih zdravil, tj. za vsa tista zdravila, ki se štejejo za kvalitativno primerljiva glede pomožnih snovi.

Študija ostankov je bila izvedena pri ovcah v odmerku 10 mg/kg telesne mase, ki so ga 3 dni zaporedoma dajali vsakih 12 ur. Koncentracije tilozina v tkivih (mišice, maščobe, jetra, ledvice in

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.

mestu injiciranja) so izmerili po 3, 7, 10 in 21 dneh po zdravljenju z uporabo validirane metode tekočinske kromatografije visoke ločljivosti. Priporočeno zdravljenje in odmerek zdravila Tylosin/Anafasis sta 10 mg/kg telesne mase od 3 do 5 dni, čeprav se za večino zdravil priporočajo le 3 dnevi zdravljenja. Ker so živali v študiji zdravilo prejele dvakrat na dan, v nasprotju z običajnim priporočenim odmerjanjem enkrat na dan, se lahko šteje, da načrt študije predstavlja najslabši možni scenarij. V tej študiji pa so bile ugotovljene dodatne pomanjkljivosti, in sicer je bilo število zdravljenih živali ($n = 3$) manjše od števila, zahtevanega v smernicah VICH GL 48⁴, živali so bile zelo mlade (povprečna telesna masa 12 kg), vzorčenje na mestu injiciranja pa ni vključevalo vzorca zunanjega obroča.

Po analizi podatkov o ostankih na mestu injiciranja s priporočeno statistično programsko opremo EMA (WT 1.4) je bilo sklenjeno, da niso bile izpolnjene vse statistične zahteve (tj. F-test). Zato je Odbor v skladu z usmerjevalno opombo odbora CVMP o pristopu k usklajevanju karenc (EMA/CVMP/036/95)⁵ za določanje karence uporabil „alternativno“ metodo. 21. dan po dajanju zadnjega odmerka so bile koncentracije ostankov v vseh vzorcih na mestu injiciranja pod mejno vrednostjo ostankov (MRL), določeno za tilozin v mesu ovac, ki znaša 100 µg/kg. Zaradi omejenega števila zdravljenih živali ($n = 3$), njihove telesne mase (povprečna telesna masa 12 kg) in posledično majhnega volumna injiciranja, potrebnega za zdravljenje teh treh jagnjet (0,6 ml), skupaj s pomanjkanjem analize vzorcev obročev na mestu injiciranja, je bil potreben dodaten 30-odstotni varnostni faktor, kar je privedlo do 28-dnevne karence.

Opozoriti je treba, da se to zdravilo lahko uporablja pri odraslih ovcah in da bi morali odrasle ovce zdraviti z večjimi volumni injiciranja. Ker je bila karenca ugotovljena ob upoštevanju obstojnosti ostankov na mestih injiciranja in lahko večji volumen injiciranja povzroči več lokalnih ostankov na mestih injiciranja, bi bila pri odraslih ovcah, ki jih zdravijo z intramuskularnim tilozinom, potrebna daljša karenca. Ker je treba v skladu s sedanjimi standardi študije o izločanju ostankov izvesti na živalih, ki so reprezentativne za ciljno populacijo, takšnih podatkov v okviru tega napotitvenega postopka ni bilo mogoče pridobiti. Pomanjkanje podatkov pri odraslih ovcah bi bilo torej mogoče premostiti z omejitvijo volumna injiciranja na volumen, uporabljen v študiji ostankov, ki je na voljo za zdravilo Tylosin/Anafasis (0,6 ml). Ker pa bi omejitev volumna injiciranja zahtevala, da se ta odraslim živalim injicira od 8- do 10-krat na odmerek zdravljenja, se to ne šteje za primerno tako s praktičnega vidika kot vidika dobrobiti živali.

Glede na razpoložljive podatke o ostankih bi bil za zdravljenje ovac s telesno maso 50 kg potreben volumen injiciranja 2,5 ml. To pomeni, da se na mestu injiciranja odloži približno štirikrat večja količina tilozina, kot je bila uporabljena v razpoložljivi študiji ostankov, z volumnom 0,6 ml. Razpolovna doba ($T_{1/2}$) približno 2 dni za absorpcijo z mesta injiciranja je bila določena na podlagi razpoložljive študije o ostankih. Če bi se teoretično večja injekcija absorbirala enako hitro kot pri volumnu 0,6 ml, bi bilo treba karenco podaljšati za približno 5 dni, tj. na skupno 33 dni (zaradi 21 dni plus 30-odstotnega varnostnega razpona in dodatnih 5 dni). Kljub temu so poročali, da je hitrost absorpcije na mestu injiciranja odvisna od številnih dejavnikov (npr. volumna injiciranja, pomožnih snovi, lipofilnosti učinkovine), zato je brez specifičnih podatkov o ostankih težko izmeriti vpliv povečanja volumna injiciranja/mesta injiciranja na hitrost absorpcije.

Treba je omeniti, da znaša karenca za meso ovac pri številnih zdravilih, ki spadajo v okvir tega postopka, vključno z generičnim zdravilom Tylovetin in referenčnim zdravilom Tylan 200, kot je odobren v Franciji, 42 dni. Teoretično bi 42-dnevna karenca dopuščala zmanjšanje hitrosti sproščanja

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](#)

za več kot 250 %. Medtem ko ti teoretični izračuni niso znanstveno utemeljeni s podatki, je smiselno domnevati, da bi 42-dnevna karenca zagotovila, da potrošniki ne bi bili izpostavljeni zaskrbljujočim ostankom, če bi bil volumen injiciranja omejen na 2,5 ml na mesto injiciranja.

Zato in glede na zgoraj opisane omejene podatke in pomisleke je Odbor menil, da bi bila uskladitev karenc 49 od 50 zadevnih zdravil v okviru tega napotitvenega postopka na karenco 42 dni za meso in organe ovac konzervativen pristop za zagotovitev varnosti potrošnikov (tj. zagotovitev, da bi bili ostanki na mestu injiciranja pod določenim MRL za tilozin v mesu (100 µg/kg)).

Odbor CVMP priporoča, da se pri ovcah, težjih od 50 kg, odmerki razdeli na dve mesti injiciranja.

Podatki o izločanju ostankov v mleko ovac

Predložena ni bila nobena lastniška študija o izločanju ostankov pri ovčjih samicah. Odboru CVMP pa sta bili na voljo dve javno dostopni študiji. Prva je bila izvedena s 50 mg/ml tilozina (zdravilo Ivatyl 50 inj. ad us. vet., Bioveta, Češka republika)⁶. V tej študiji je bilo sedem ovčjih samic (slovaški merino) pet dni zaporedoma intramuskularno zdravljenih s tilozinovo bazo 50 mg na ml v odmerku 100 mg na 10 kg telesne mase. Vzorci mleka so bili analizirani s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti z ekstrakcijo na trdni fazi. Med zdravljenjem so bili v mleku zaznani ostanki tilozina, katerih raven je bila 36 ur po zadnjem dajanju nižja od določenega MRL za tilozin v mleku goveda (50 µg/kg), 48 ur po zadnjem odmerku zdravljenja pa jih ni bilo več mogoče zaznati.

Druga študija je bila izvedena z ovcami pasme najdi z 200 mg/ml tilozina (Tylan 200)⁷. Cilj te študije je bil oceniti kinetiko in upad ostankov tilozina v mleku in plazmi ovčjih samic med laktacijo po enkratni intramuskularni injekciji tilozina v odmerku 10 mg/kg telesne mase. Vendar dejanske koncentracije ostankov niso bile podane, študija pa je bila izvedena z enkratnim in ne večkratnim injiciranjem. Odbor je zato sklenil, da so podatki za namen tega napotitvenega postopka omejenega pomena.

Čeprav so bile zgoraj navedene študije o ostankih na voljo, se mleko ovac šteje za manj pomembno živilo in se lahko karenca zanj v skladu s smernicami odbora CVMP o zahtevah glede varnosti in podatkov o ostankih za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena za manj pomembno uporabo ali uporabo pri manj pomembnih vrstah (MUMS)/na omejenem trgu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev. 1), ekstrapolira s karenc za kravje mleko. Ta pristop so predlagali nekateri zadevni imetniki dovoljenja za promet z zdravilom in ga je odbor CVMP podprl.

Poleg tega je odbor JECFA na svojem 66. sestanku pregledal tilozin in primerjal izločanje ostankov tilozina v kravje in ovčje mleko (JECFA, 2006⁸). Rezultati kažejo, da se ostanki tilozina iz ovčjega mleka izločajo hitreje kot iz kravjega mleka. Dva dni po zadnjem odmerku v ovčjem mleku ni bilo več mogoče zaznati tilozina. Tako ti podatki kažejo, da je ekstrapolacija karenc za mleko s krav na ovčje samice v razmerju 1 : 1 upravičena.

Razprava

Ta napotitveni postopek zadeva 50 zdravil. Formulacija 49 zadevnih zdravil je zelo podobna. Za teh 49 zdravil so kot pomožne snovi navedeni benzilalkohol in propilenglikol (v koncentracijah, ki se med zdravili nekoliko razlikujejo) ter različni regulatorji pH v majhnih koncentracijah. Preostalo zdravilo namesto propilenglikola vsebuje polietilenglikol 400. Čeprav velja, da manjše razlike v koncentracijah istih pomožnih snovi ne vplivajo na izločanje ostankov z mesta injiciranja, lahko različni vehikli vplivajo na viskoznost formulacij, to pa lahko posledično vpliva na absorpcijo ostankov z mesta injiciranja.

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

Glede na to, da je tkivo, ki določa karenco, mesto injiciranja, ekstrapolacije podatkov o ostankih z zdravil, ki vsebujejo propilenglikol, na zdravila, ki vsebujejo polietilenglikol 400, ni mogoče upravičiti.

Odbor CVMP je dal na razpolago študijo o ostankih, skladno z dobro laboratorijsko prakso, ki je bila izvedena pri ovcah z raztopino tilozina za injiciranje, in sicer z intramuskularnim dajanjem. Ta študija je bila izvedena z zdravilom Tylosin/Anafasis, ki je kot pomožni snovi vsebovalo benzilalkohol in propilenglikol. Zato podatkov iz te študije, iz zgoraj navedenega razloga, ni bilo mogoče ekstrapolirati na edino zdravilo, ki vsebuje pomožno snov polietilenglikol 400 (zdravilo Tilocen, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: A. Nikolakopoulos, S.A) Čeprav so bile v tej študiji ugotovljene številne pomanjkljivosti (natančneje, število zdravljenih živali ($n = 3$) je bilo manjše od števila, zahtevanega v smernicah VICH GL 48, živali so bile zelo mlade (povprečna telesna masa 12 kg), poleg tega pa vzorčenje na mestu injiciranja ni vključevalo vzorca zunanjšega obroča), so rezultati pokazali, da je tkivo, ki določa karenco, mesto injiciranja, rezultati iz te študije ostankov pa so bili uporabljeni za določitev karence za 49 od 50 zadevnih zdravil.

21. dan po dajanju zadnjega odmerka so bile vse koncentracije ostankov na mestu injiciranja pod mejno vrednostjo ostankov za tilozin v mesu ovac, ki znaša $100 \mu\text{g/kg}$. Vendar se je za odpravo nekaterih pomanjkljivosti v naboru podatkov upošteval dodaten 30-odstotni varnostni faktor, kar je privedlo do karence 28 dni. Ker se lahko zdravilo uporablja tudi pri odraslih ovcah in bi bilo v tem primeru treba injicirati večje volumne, je bilo teoretično izračunano, da bi lahko za zdravljenje ovac s telesno maso do 50 kg in največjim volumnom 2,5 ml uporabili pet dni daljšo karenco (tj. skupno 33 dni). Vendar je hitrost absorpcije z mesta injiciranja odvisna od številnih dejavnikov in brez specifičnih podatkov o ostankih je težko izmeriti vpliv povečanja volumna injiciranja/mesta injiciranja na hitrost absorpcije.

Ugotovljeno je, da je pri več zdravilih v okviru tega napotitvenega postopka trenutno določena 42-dnevna karenc za meso in organe. Odbor je menil, da bi bila uskladitev karenc za 49 zadevnih zdravil v okviru tega napotitvenega postopka na 42-dnevno karenc za meso in organe ovac konzervativen pristop za zagotavljanje varnosti potrošnikov (tj. ostanki z mesta injiciranja bi bili pod določenim MRL za tilozin v mesu ($100 \mu\text{g/kg}$)), saj bi zmanjšanje hitrosti sproščanja za več kot 250 % pokrili z 42-dnevno karenc, ki bi zagotovila varnost potrošnikov, če bi bil volumen injiciranja omejen na 2,5 ml na mesto injiciranja. Odbor CVMP za ovce, težje od 50 kg, priporoča, da se odmerek razdeli na dve mesti injiciranja (največji volumen injiciranja 2,5 ml na mesto).

V zvezi z določitvijo karence za ovčje mleko niso bile predložene nobene lastniške študije o izločanju ostankov pri ovčjih samicah, odboru CVMP pa sta bili predloženi dve javno^{9, 10} dostopni študiji. V eni od teh dveh objavljenih študij niso bili predloženi podatki, ki bi jih lahko uporabili v okviru tega napotitvenega postopka. Druga javno dostopna študija je pokazala, da so bili ostanki v mleku ovac 36 ur po zadnjem dajanju manjši od MRL, določenega za tilozin v mleku goveda ($50 \mu\text{g/kg}$), 48 ur po zadnjem odmerku zdravljenja pa jih ni bilo več mogoče zaznati.

Ovčje mleko pa se šteje za manj pomembno živilo in karenc zanj se lahko v skladu s smernicami odbora CVMP o zahtevah glede varnosti in podatkov o ostankih za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena za manj pomembno uporabo ali uporabo pri manj pomembnih vrstah (MUMS)/na omejenem trgu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev. 1), ekstrapolira s karence za kravje mleko. Karenc za referenčno zdravilo Tylan 200 za ovčje mleko je 108 ur. V večini držav članic ta karenc za to zdravilo velja tudi za mleko goveda. Odbor CVMP zato predlaga, da se na način, opisan v zgoraj omenjenih smernicah, karenc za mleko poenoti s karenco zadevnih zdravil na 108 ur.

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

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 tilozin v obliki raztopine za injiciranje za intramuskularno uporabo pri ovcah, in priporoči karence za meso, organe in mleko, pridobljene iz zdravljenih ovac.

Ocena koristi

Čeprav učinkovitost zadevnih zdravil pri ovcah v okviru te napotitve ni bila natančno ocenjena, se šteje, da so ocenjevana zdravila učinkovita pri zdravljenju in preprečevanju infestacij, kar vključuje okužbe dihal z grampozitivnimi mikroorganizmi in mastitis, ki ga povzročajo grampozitivni mikroorganizmi.

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 ovcah (meso, organi in mleko), ki so pri nekaterih zdravilih morda prekratke, da bi koncentracija ostankov tilozina do konca karence lahko padla pod dovoljeni MRL v vseh tkivih, namenjenih prehrani, kar pomeni tveganje za potrošnike, ki uživajo meso, organe in mleko ovac, zdravljenih s temi zdravili.

Na podlagi lastniške študije o izločanju ostankov iz tkiv ovac je bilo za 49 zadevnih zdravil mogoče za meso in organe ovac določiti 42-dnevno karenc. Ekstrapolacija podatkov je bila opravljena na podlagi sestave pomožnih snovi zadevnih zdravil.

Za mleko ovac so podatki iz literature pokazali, da se ostanki tilozina iz ovčjega mleka izločajo hitreje kot iz kravjega mleka. V skladu s smernicami odbora CVMP o zahtevah za podatke o varnosti in ostankih za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena za manj pomembno uporabo ali uporabo pri manj pomembnih vrstah (MUMS)/na omejenem trgu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev. 1), je bila 108-urna karenc za mleko goveda določena tudi kot karenc za ovčje mleko.

Za zdravilo, ki vsebuje pomožno snov polietilenglikol 400 (zdravilo Tilocen, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: A. Nikolakopoulos, S.A), ni na voljo ustreznih podatkov o izločanju ostankov za določitev karence za meso, organe in mleko ovac.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Da bi zagotovili varnost potrošnikov živil in prehranskih izdelkov, proizvedenih iz živali, zdravljenih z zdravili, ki vsebujejo tilozin, je Evropska komisija določila MRL za tilozin v tkivih ovac, namenjenih prehrani. Da bi se lahko koncentracija ostankov tilozina znižala pod MRL, mora med zdravljenjem in zakolom miniti zadosten čas.

Odbor je menil, da za 49 zdravil, ki vsebujejo benzilalkohol in propilenglikol, razlike v koncentracijah ne bodo povzročile različnih hitrosti absorpcije z mesta injiciranja. Ker pa je tkivo, ki določa trajanje karence, mesto injiciranja, za zdravilo, ki vsebuje polietilenglikol 400 (zdravilo Tilocen, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: A. Nikolakopoulos, S.A), in glede na učinek te pomožne snovi na viskoznost zdravila ni mogoče izključiti drugačne hitrosti absorpcije ostankov z mesta injiciranja. Ekstrapolacija zato ni upravičena.

Eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, vključen v postopek, je predložil študijo o izločanju ostankov, skladno z dobro laboratorijsko prakso. Čeprav so bile pri pregledu načrta študije ugotovljene številne pomanjkljivosti, so podatki omogočili določitev 42-dnevne karence za meso in

organe za 49 od 50 zadevnih zdravil, tj. za zdravila, ki vsebujejo 50 mg/ml in 200 mg/ml tilozina v obliki raztopine za injiciranje za intramuskularno uporabo pri ovcah, ki kot pomožni snovi vsebujejo benzilalkohol in propilenglikol.

Podatki iz literature kažejo, da se ostanki iz mleka ovac izločajo hitreje kot iz mleka krav. Mleko ovac se šteje za manj pomembno živilo, karenc za ovčje mleko pa se lahko v skladu s smernicami odbora CVMP o zahtevah glede varnosti in podatkov o ostankih za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena za manj pomembno uporabo ali uporabo pri manj pomembnih vrstah (MUMS)/na omejenem trgu (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev. 1), ekstrapolira s karenc za kravje mleko. Na ta način se lahko za ovčje mleko določi 108-urna karenc.

Odbor CVMP je preučil dodatni ukrep za zmanjševanje tveganja za omejitev največjega volumna injiciranja na 2,5 ml pri ovcah s telesno maso 50 kg ali manj. Odbor CVMP priporoča, da se pri ovcah, težjih od 50 kg, odmere razdeli na dve mesti injiciranja.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Odbor CVMP je po preučitvi razlogov za napotitev in razpoložljivih podatkov sklenil, da je treba za zagotovitev varnosti potrošnikov za 49 od 50 zdravil, pri čemer so to vsa tista, ki kot pomožni snovi vsebujejo benzilalkohol in propilenglikol, karenc za meso in organe, pridobljene iz zdravljenih ovac, spremeniti v 42 dni, karenc za mleko, pridobljeno iz zdravljenih ovac, pa je treba spremeniti v 108 ur.

Pri teh 49 zadevnih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini je splošno razmerje med koristmi in tveganji ob upoštevanju priporočenih sprememb informacij o zdravilu (glej Prilogo III) pozitivno.

Za zdravilo Tilocen (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: A. Nikolakopoulos, S.A), ki vsebuje tilozin v obliki raztopine za injiciranje za uporabo pri ciljnih vrstah ovce in polietilenglikol 400, ni bilo podatkov, ki bi jih lahko uporabili za določitev ustreznih karenc, ki bi zagotovile, da so po 42 dneh po zdravljenju ostanki pod določenimi MRL za tilozin pri ovcah.

Odbor zato meni, da razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini Tilocen (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: A. Nikolakopoulos, S.A), ki vsebuje tilozin v obliki raztopine za injiciranje za uporabo pri ciljni vrsti ovce in polietilenglikol 400, zaradi pomanjkanja podatkov o izločanju ostankov pri ovcah, ki bi upravičili 42-dnevno karenc za meso in organe ovac ter 108-urno karenc za mleko ovac, ni ugodno. Odbor zato za to zdravilo priporoča spremembo obstoječih dovoljenj za promet z zdravilom z odpravo vsakršnega sklicevanja na ciljno vrsto ovce.

Podlaga za dopolnilo povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- Iz predloženih podatkov je razvidna zelo podobna formulacija 49 zadevnih zdravil. Za teh 49 zdravil so kot pomožne snovi navedeni benzilalkohol in propilenglikol ter različni regulatorji pH v majhnih koncentracijah. Odbor je presodil, da razlike v koncentracijah benzilalkohola in propilenglikola ter regulatorjev pH ne vplivajo na absorpcijo ostankov z mesta injiciranja. Pri samo enem zadevnem zdravilu (zdravilo Tilocen, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: A. Nikolakopoulos, S.A) se namesto propilenglikola uporablja vehikel polietilenglikol 400. Glede na to, da sta viskoznosti propilenglikola in polietilenglikola 400 različni, ni mogoče izključiti pomembnega vpliva na absorpcijo in izločanje ostankov z mesta injiciranja ter posledično na karence.
- Predložena je bila z dobro laboratorijsko prakso skladna študija ostankov, izvedena z raztopino tilozina, ki se uporablja intramuskularno pri ovcah, na podlagi katere je bilo mogoče določiti karence za meso in organe zdravljenih ovac za 49 zadevnih zdravil, tj. tiste s pomožnima snovema

benzilalkoholom in propilenglikolom. Ta karenc se je ob omejenem volumnu injiciranja štela za primerno in varno za potrošnika.

- Predložena ni bila nobena ustrezna študija o izločanju ostankov, rezultate katere bi lahko ekstrapolirali na zadevno zdravilo Tilocen (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: A. Nikolakopoulos, S.A), ki vsebuje tilozin v obliki raztopine za injiciranje za uporabo pri ciljni vrsti ovce in polietilenglikol 400 kot pomožno snov.
- Mleko ovac je manj pomembno živilo, karenc za ovčje mleko pa se lahko ekstrapolira s karence za kravje mleko. Poleg tega so javno dostopni podatki pokazali, da se ostanki iz ovčjega mleka izločijo hitreje kot iz kravjega mleka in jih 48 ur po zadnjem odmerku zdravljenja ni bilo več mogoče zaznati.
- Odbor CVMP je na podlagi razpoložljivih podatkov presodil, da je treba karenc za meso in organe ter mleko, pridobljeno iz zdravljenih ovac, spremeniti, da se zagotovi varnost za potrošnike za vsa zadevna zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kot je navedeno v Prilogi I, razen za zdravilo Tilocen (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: A. Nikolakopoulos, S.A).
- Na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor CVMP presodil, da karenc za meso, organe in mleko, pridobljene iz zdravljenih ovac, za zdravilo Tilocen (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: A. Nikolakopoulos, S.A), kot je navedeno v Prilogi I, ni mogoče določiti.

Odbor CVMP je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozin v obliki raztopine za injiciranje za intramuskularno uporabo pri ovcah, in sicer je treba popraviti povzetke glavnih značilnosti zdravila, 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 Tilocen, navedeno v Prilogi I (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Nikolakopoulos, S.A)

Iz povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo je treba izbrisati vse navedbe za ciljno vrsto ovce.

B. Za vsa druga zdravila, navedena v Prilogi I

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Pri ovcah s telesno maso več kot 50 kg je treba injiciranje razdeliti na dve mesti injiciranja (največ 2,5 ml volumna injiciranja na mesto injiciranja).

4.11 Karenca

Ovce:

Meso in organi: 42 dni.

Mleko: 108 ur.

Označevanje

8. KARENCA

Ovce:

Meso in organi: 42 dni.

Mleko: 108 ur.

Navodilo za uporabo

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

Pri ovcah s telesno maso več kot 50 kg je treba injiciranje razdeliti na dve mesti injiciranja (največ 2,5 ml volumna injiciranja na mesto injiciranja).

10. KARENCA

Ovce:

Meso in organi: 42 dni.

Mleko: 108 ur.