

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, dyrearter, indgivelsesvej og ansøgere /indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Østrig	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Østrig	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Østrig	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Kalve Får Geder Svin Hunde	IM
Belgien	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM
Belgien	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Bulgarien	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Kroatien	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)
Cypern	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)
Danmark	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Danmark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Danmark	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Estland	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)
Finland	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)
Frankrig	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Frankrig	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Frankrig	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Frankrig	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Frankrig	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)
Tyskland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Tyskland	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)
Tyskland	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Tyskland	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM
Grækenland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Ungarn	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Ungarn	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Ungarn	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Irland	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM
Irland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Irland	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Irland	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM
Italien	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Italien	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin Hunde	IM
Italien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Italien	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM
Italien	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Letland	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Nederlandene	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Polen	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Polen	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Portugal	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda R. Cesário Verde, 5 - piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 Queijas Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM
Rumænien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Rumænien	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM
Slovakiet	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)
Slovakiet	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM
Slovenien	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)
Spanien	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Spanien	VETOQUINOL ESPECIALIDADES VETERINARIAS, S.A. A. Fuencarral Alcobendas km 15 700 Edificio Europa I Portal 3 2º5 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	TYLUCIL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Spanien	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg får Geder Svin	IM langsom IV (kvæg)
Sverige	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)
Det Forenede Kongerige	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Administrationsvej
Det Forenede Kongerige	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM
Det Forenede Kongerige	Vetoquinol UK Ltd Vetoquinol House Great Slade Buckingham Industrial Park Buckingham MK18 1PA United Kingdom	Tylucyl 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosin	Injektionsvæske, opløsning	200,000 IU/ml	Kvæg Svin	IM langsom IV (kvæg)

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af veterinærlægemidler, der indeholder tylosin, administreres parenteralt og er bestemt til behandling af bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp. (se bilag I)

1. Indledning

Tylosin er et makrolidantibiotikum, der produceres af *Streptomyces fradiae*. Det er aktivt hovedsagelig mod grampositive bakterier og *Mycoplasma*. Det er ikke effektivt mod *Enterobacteriaceae*. Tylosin og dets fosfat- og tartratsalt anvendes i veterinærlægemidler til behandling af sygdomme forårsaget af tylosinfølsomme organismer. Det kan administreres oralt eller parenteralt. Makrolider er kategoriseret som kritisk vigtige antimikrobielle stoffer i både human- og veterinærmedicinen, dog anvendes tylosin ikke i humanmedicinen.

Finland bemærkede, at der findes veterinærmedicinske produkter, der indeholder tylosin, administreres parenteralt, er bestemt til behandling af bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp. (eller *Mycoplasma bovis*) og aktuelt er godkendt eller afventer godkendelser i EU.

Mastitis forårsaget af *M. bovis* afviger på flere måder fra infektioner forårsaget af størstedelen af de mere almindelige mastitis-patogener (fx *Streptococcus* spp. og *Staphylococcus* spp.). Ofte er mere end én kirtel angrebet, og der er et udtalt fald i mælkeproduktionen. Den patogene organisme er stærkt smitsom og er årsag til svære økonomiske tab.

Finland bemærkede, at indikationen "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma bovis*" ikke understøttes i den nuværende videnskabelige litteratur, men at den generelle opfattelse er, at der ikke findes antimikrobielle behandlingsmuligheder for bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma*.

Finland fandt, at ineffektiv behandling af mycoplasma-mastitis med tylosin frembyder et alvorligt problem for dyrs og menneskers sundhed, da det forsinket korrekt diagnose, giver mulighed for spredning af patogenet til andre køer, hindrer effektive/forsvarlige kontrolforanstaltninger og øger risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens som følge af unødigt brug af antimikrobielle stoffer.

Finland indledte derfor den 22. juni 2016 en indbringelsesprocedure i medfør af artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for veterinærlægemidler, der indeholder tylosin, administreres parenteralt og er bestemt til behandling af bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp. Udvalget for Lægemidler til Dyr (CVMP) blev anmodet om at gennemgå de foreliggende data og den nuværende videnskabelige viden og fremsætte en udtalelse om, hvorvidt indikationen "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp." bør godkendes, bibeholdes, ændres eller slettes i produktinformationen for de nævnte produkter.

2. Diskussion af de foreliggende data

Tylosins rolle som veterinærlægemiddel diskuteres i CVMP's oplæg om anvendelse af makrolider, lincosamider og streptograminer (MLS) hos fødevareproducerende dyr i EU: "development of resistance and impact on human and animal health" (resistensudvikling og virkningen heraf på menneskers og dyrs sundhed) (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Udvalget konkluderede, at indikationerne fortrinsvis bør begrænses til dem, der er påvist virkning for, og at generelle indikationer uden solidt klinisk grundlag bør undgås. For gamle produkter, hvor der er sparsomme data, bør

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

indikationerne gennemgås og revideres på grundlag af den nuværende videnskabelige viden, hvor det er hensigtsmæssigt.

Ved denne procedure har ingen af de pågældende ansøgere/markedsføringstilladelsesindehavere forelagt data til støtte for anvendelsen af parenteralt administreret tylosin til behandling af bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp. Indehaveren af markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet "Tylan 200 mg/ml", Elanco Animal Health, tilsluttede sig de rejste betænkeligheder og konkluderede, at der savnes pålidelige prækliniske og kliniske data til støtte for den pågældende indikation. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog derfor, at *Mycoplasma* spp. slettes fra indikationerne vedrørende bovin mastitis for de pågældende tylosin-injektionspræparater i EU.

Mycoplasma spp. er årsag til en række infektioner, herunder luftvejssygdom, otitis media, arthritis og mastitis, hos kvæg verden over. Den vigtigste af de patogene arter er *Mycoplasma bovis*, der første gang blev isoleret fra bovin mastitis i USA i 1960'erne. Siden da har den bredt sig til kvæg over hele verden og er kendt for at medføre svære økonomiske tab i de berørte besætninger.

Mastitis forårsaget af *M. bovis* afviger på flere måder fra infektioner forårsaget af størstedelen af de mere almindelige mastitis-patogener (fx *Streptococcus* spp. og *Staphylococcus* spp.). *M. bovis* er en stærkt smitsom yverpatogen, der typisk medfører mastitis i flere kirtler, da den kan sprede sig hæmatogent. De kliniske symptomer varierer, men tabet af mælk er sædvanligvis betydeligt. Smittede køer kan udadtil forblive normale med få kliniske symptomer, selv i svære tilfælde. Den berørte mælk kan se normal ud, men kan også være purulent og/eller indeholde unormalt eller misfarvet sekret. Ud over spredning til andre kirtler er der mulighed for hæmatogen spredning af *Mycoplasma* til andre dele af kroppen, fx led, respirationsveje og ører. *Mycoplasma* spredes desuden let via inficeret mælk eller malkeudstyr. Uopdaget eller utilstrækkeligt behandlet mastitis hos en ko kan således efterhånden medføre multiple infektioner hos dyr med forskellig alder.

Mycoplasma vokser ikke på almindelige dyrkningsmedier, hvilket vanskeliggør diagnosen. Der kræves specialmedier og specialatmosfære, og inkubationstiden er lang (7-10 dage). Dette vanskeliggør følsomhedsbestemmelse af *Mycoplasma* spp. Der fandtes ikke internationalt anerkendte metoder til følsomhedsbestemmelse, da tylosin første gang blev godkendt til veterinær anvendelse, og der er ikke hidtil fremkommet nogen.

De nuværende teknikker såsom polymerasekædereaktion (PCR) har muliggjort hurtigere identifikation af *M. bovis*. Assay-tiden er reduceret til timer i modsætning til de næsten to uger, der behøves til konventionel dyrkning. Screening af mælketankprøver kan anvendes til at konstatere infektion i besætningen, og ved at tage poolede og/eller individuelle prøver kan smittebærende dyr og nye infektioner opspores nærmere.

Trods den forbedrede diagnostiske teknik er det fortsat en stor udfordring ved diagnosen af mycoplasma-mastitis (og ved vurdering af virkningen af den antimikrobielle behandling), at den patogene organisme kan udskilles intermitterende i mælk fra inficerede køer.

I 1977 beskrev Jasper² den naturlige forsvinden af sygdommen som uforudsigelig og nævnte faren ved, at køer udskiller intermitterende. Disse resultater er siden verificeret. I undersøgelsen foretaget af Biddle *et al.*, 2003³ blev der indsamlet mælkeprøver dagligt i 28 dage fra 10 malkekøer smittet med *Mycoplasma* spp. Prøverne blev podet direkte på mycoplasma-agar for at vurdere udskillelsesmønstret. 29 % af de kombinerede prøver (81/280) og 43 % af prøverne fra de enkelte mælkekirtler (433/1008) medførte ikke vækst af *Mycoplasma*. Forfatterne konkluderede, at risikoen for fejl øges, hvis der ikke

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

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

testes multiple mælkeprøver. Et negativt dyrkningsresultat efter behandlingen kan tidligere være blevet fejlfortolket som bakteriologisk helbredelse, skønt det i dag vides blot at være et kendetegn ved infektionen.

Jasper var også blandt de første, der rejste tvivl om virkningen af antimikrobielle stoffer til behandling af mycoplasma-mastitis. Han beskrev afprøvning af forskellige antimikrobielle stoffer, herunder tylosin. Der er ikke mange detaljer om behandlingsforsøgene, men overordnet beskrev han resultaterne som utilfredsstillende. Den andel af kørerne, der blev fundet positiv for *M. bovis* efter 5 dages behandling med tylosin, (3 g/ko/dag im) var så høj som 53 % (8/15) (Jasper (1977)). En dosis på 3 g/ko/dag er inden for det dosisområde, der er bredt godkendt i Europa, dvs. 4-10 mg/kg/dag im.

En grundig litteratursøgning efter nye data om virkningen af tylosin til behandling af mycoplasma-mastitis resulterede ikke i nogen originale undersøgelser. I stedet er der offentliggjort flere omfattende oversigtsartikler om mycoplasma-mastitis (Pfützner og Sachse (1996)⁴, Nicholas og Ayling (2003)⁵, Gonzalez og Wilson (2003)⁶, Maunsell *et al.* (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas *et al.* (2016)⁹). Det fælles synspunkt i disse oversigtsartikler er, at mycoplasma-mastitis ikke kan behandles eller ikke responderer på antimikrobiel behandling, og at hurtig identifikation af smittede dyr er afgørende for at forhindre spredning af den patogene organisme i besætningen.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

Indledning

Formålet med henvisningsproceduren var at vurdere de foreliggende data og den aktuelle videnskabelige viden om virkningen af parenteralt administrerede tylosin-formuleringer, der er godkendt til behandling af bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp.

Vurdering af fordele

Ansøgerne/markedsføringstilladelsesindehaverne har ikke forelagt prækliniske eller kliniske data til støtte for indikationen, og der er ikke påvist fordele ved brug af tylosin til behandling af mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp. Disse veterinærlægemidler er desuden indiceret til behandling af flere andre sygdomme, herunder respiratoriske og gastrointestinale infektioner, men disse indikationer falder uden for denne indbringelsesprocedure.

Risikovurdering

Tylosin tilhører makroliderne, der er klassificeret som kritisk vigtige antimikrobielle stoffer både i veterinær- og humanmedicinen. Det er almindeligt anerkendt, at brug af antimikrobielle stoffer øger risikoen for antimikrobiel resistens. For at minimere risikoen for overførsel af resistens til offentligheden og til dyr bør al unødvendig anvendelse derfor omhyggeligt undgås.

M. bovis er en stærkt smitsom yverpatogen, der let spredes. Den er et stort problem for mælkeproduktionen og dyrevelfærden i de angrebne besætninger og medfører svære økonomiske tab. Ud over mastitis er *Mycoplasma* spp. årsag til luftvejsinfektioner, arthritis og otitis (media) hos både ungkvæg og gammelt kvæg. Ineffektiv behandling med tylosin af mastitis forårsaget af *Mycoplasma*

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

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

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

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

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

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

spp. forsinket korrekt diagnose, hindrer effektive kontrolforanstaltninger, giver mulighed for spredning af den patogene organisme til andre dyr i besætningen med deraf følgende risiko for dyrenes sundhed og velfærd, øger behovet for antimikrobiel behandling og øger udviklingen af antimikrobiel resistens.

Overvågning af manglende virkning indgår i ordningen til veterinær lægemiddelovervågning. Det er imidlertid vanskeligt, om ikke umuligt, at vurdere den egentlige grad af manglende virkning af tylosin til behandling af "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp." udelukkende på grundlag af lægemiddelovervågningsdata, da sådanne uønskede virkninger af antimikrobielle stoffer højst sandsynligt meget sjældent indberettes.

Foranstaltninger til risikohåndtering eller -begrænsning

Udvalget fandt, at al omtale af indikationerne "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp." eller "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma bovis*" bør slettes fra produktinformationen for veterinærmedicinske produkter, der indeholder tylosin og administreres parenteralt.

Da de nævnte indikationer har været indeholdt i produktinformationen for disse veterinærmedicinske produkter i mange år, fandt udvalget, at der bør gives oplysning om sletningen af indikationen ved tilføjelse af følgende advarsel i produktinformationen: "*Dataene om virkning underbygger ikke anvendelsen af tylosin til behandling af bovin mastitis forårsaget af Mycoplasma spp.*"

Vurdering og konklusioner om benefit / risk-forholdet

På grundlag af de foreliggende oplysninger fandt udvalget, at behandling af bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp. med veterinærmedicinske produkter indeholdende tylosin, der administreres parenteralt, ikke er effektiv. Udvalget konkluderede desuden, at ineffektiv antimikrobiel behandling med tylosin sinker korrekt diagnose, hindrer effektive kontrolforanstaltninger og giver mulighed for spredning af den patogene organisme, hvilket medfører risiko for tab af dyrevelfærd, svære økonomiske tab og øget brug af antimikrobielle stoffer samt øget resistens.

Forudsat at indikationerne "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp." eller "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma bovis*" slettes fra indikationen for parenterale tylosin-produkter, fandt udvalget, at benefit/risk-forholdet for disse produkter fortsat kunne anses for at være positivt.

Begrundelse for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

ud fra følgende betragtninger:

- i fravær af prækliniske og kliniske data og på baggrund af den nuværende videnskabelige viden fandt CVMP, at behandling af bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp. med veterinærlægemidler indeholdende tylosin, der administreres parenteralt, ikke er effektiv,
- CVMP fandt, at ineffektiv antimikrobiel behandling med tylosin af bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp. forsinket korrekt diagnose, hindrer effektive kontrolforanstaltninger og giver mulighed for spredning af den patogene organisme, hvilket sætter dyrs sundhed og velfærd på spil, medfører alvorlige økonomiske tab og øger risikoen for antimikrobiel resistens som følge af øget behov for antimikrobiel behandling. CVMP konkluderede følgelig, at indikationerne "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp." og "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma bovis*" ikke længere kan opretholdes,

anbefalede CVMP ændring af markedsføringstilladelserne for veterinærlægemidler indeholdende tylosin, der administreres parenteralt og er bestemt til behandling af bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp. (se bilag I) med henblik på at ændre produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen i overensstemmelse med de anbefalede ændringer i produktinformationen som angivet i

bilag III. Desuden bør denne indikation ikke godkendes for de ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er under behandling (se bilag I).

Bilag III

**Ændringer i de relevante punkter i produktresuméet,
etiketteringen og indlægssedlen**

Produktresumé

4.2 Indikation(er)

Slet indikationen "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp.", hvor det er relevant. I tilfælde, hvor indikationen for et bestemt produkt specificerer den mastitis-forårsagende patogene organisme som *Mycoplasma bovis*, skal indikationen ligeledes slettes.

[For alle produkter tilføjes:](#)

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Dataene om virkning underbygger ikke anvendelse af tylosin til behandling af bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Slet enhver specifik doseringsangivelse vedrørende "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp.", hvor det er relevant. I tilfælde, hvor indikationen for et bestemt produkt specificerer den mastitis-forårsagende patogene organisme som *Mycoplasma bovis*, skal doseringsanvisningen ligeledes slettes.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Slet enhver omtale af "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp. eller *Mycoplasma bovis*", hvor det er relevant.

Etikettering:

Slet enhver omtale af "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp. eller *Mycoplasma bovis*", hvor det er relevant.

Indlægsseddel:

4. INDIKATION(ER)

Slet indikationen "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp.", hvor det er relevant. I tilfælde, hvor indikationen for et bestemt produkt specificerer den mastitis-forårsagende patogene organisme som *Mycoplasma bovis*, skal indikationen ligeledes slettes.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Slet enhver specifik doseringsangivelse vedrørende "bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp.", hvor det er relevant. I tilfælde, hvor indikationen for et bestemt produkt specificerer den mastitis-forårsagende patogene organisme som *Mycoplasma bovis*, skal doseringsanvisningen ligeledes slettes.

[For alle produkter tilføjes:](#)

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL / ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr:

Dataene om virkning underbygger ikke anvendelse af tylosin til behandling af bovin mastitis forårsaget af *Mycoplasma* spp.