

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsvej og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Bulgarien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Bulgarien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tylosinbase	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Katte, kvæg, hunde, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Bulgarien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, hunde, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Bulgarien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tylosinbase	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Katte, kvæg, hunde, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Bulgarien	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Danmark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Danmark	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Danmark	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Estland	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, svin, får	Får: Intramuskulært
Estland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Frankrig	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Frankrig	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Får	Får: Intramuskulært
Frankrig	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Frankrig	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Får	Får: Intramuskulært
Frankrig	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Grækenland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Grækenland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosintartrat	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Grækenland	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Grækenland	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tylosintartrat	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Får: Intramuskulært
Grækenland	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tylosintartrat	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Får: Intramuskulært
Irland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Irland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Irland	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Italien	Biovet JSC	AXENTYL 200	Tylosinbase	200	Injektionsvæske,	Kvæg,	Får:

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
	39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini		mg/ml	opløsning	geder, svin, får	Intramuskulært
Italien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Letland	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Letland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Litauen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tylosinbase	50 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Katte, kvæg, hunde, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Litauen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Polen	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Polen	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	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Rumænien	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tylosintartrat	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Får	Får: Intramuskulært
Rumænien	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tylosintartrat	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Får	Får: Intramuskulært
Rumænien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Rumænien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
		PORCINO					
Spanien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Spanien	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Tyskland	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Tyskland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Tyskland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Ungarn	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Ungarn	Biovet JSC	TYLMASIN 200	Tylosinbase	200	Injektionsvæske,	Kvæg,	Får:

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
	39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére		mg/ml	opløsning	geder, svin, får	Intramuskulært
Østrig	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Østrig	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Østrig	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, hunde, geder, svin, får	Får: Intramuskulært
Østrig	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tylosinbase	200 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, geder, svin, får	Får: Intramuskulært

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af veterinærlægemidler, der indeholder tylosin, formuleret som injektionsvæske, opløsning, til anvendelse hos får (se bilag I)

1. Indledning

Tylosin er et makrolidantibiotikum, der produceres af *Streptomyces fradiae*. Det er hovedsagelig aktivt mod grampositive bakterier og mycoplasmer. Det er ikke effektivt mod enterobacteriaceae. Tylosin og dets fosfat- og tartratsalte 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 veterinærmedicin; tylosin anvendes dog ikke i humanmedicin.

Der blev indsendt en ansøgning i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, dvs. en generisk ansøgning om markedsføringstilladelse efter den decentrale procedure med Frankrig som referencemedlemsstat for veterinærlægemidlet Tylovectin, som indeholder 200 mg tylosin pr. ml (FR/V/0323/001/DC). Referenceproduktet er Tylan 200 injektionsvæske, opløsning, der er godkendt i en række medlemsstater.

Ansøgningen for det generiske produkt (Tylovectin) omfattede kvæg, svin, får og geder som måldyrearter i overensstemmelse med referenceproduktets godkendelse i Frankrig (Tylan 200). I nogle medlemsstater, herunder Nederlandene, er referenceproduktet imidlertid ikke godkendt til anvendelse hos får.

Den anførte tilbageholdelsestid for fårekød for det generiske produkt Tylovectin var 42 dage ligesom for referenceproduktet i Frankrig, Tylan 200.

Det fremgår tydeligt af de oplysninger om referenceproduktet (Tylan 200), som referencemedlemsstaten Frankrig fremlagde, at tilbageholdelsestiden for får var baseret på en ekstrapolering fra tilbageholdelsestiden for kvæg (28 dage). Der forelå ingen specifikke restkoncentrationsdata for måldyrearten får.

I henhold til gældende lovgivning og relevante retningslinjer skal maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer og tilbageholdelsestider fastsættes ud fra dyreartsspecifikke restkoncentrationsdata for alle meget benyttede dyrearter bestemt til fødevareproduktion. Får (kød) betragtes som en meget benyttet dyreart bestemt til fødevareproduktion. CVMP's retningslinje om sikkerhed og krav til restkoncentrationsdata for veterinærlægemidler til mindre udbredt anvendelse eller til mindre benyttede dyrearter (MUMS)/begrænset marked (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1)¹ tillader ekstrapolering af tilbageholdelsestiden mellem dyrearter, men kun fra en meget benyttet dyreart til en mindre benyttet dyreart.

I fravær af restkoncentrationsdata hos den meget benyttede dyreart får vurderer Nederlandene, at tilbageholdelsestiden for referenceproduktet (Tylan 200) hos får ikke er tilstrækkeligt vedbegrunder. Derfor er det ikke sikkert, at den anførte tilbageholdelsestid for referenceproduktet hos får er hensigtsmæssig.

Det er blevet bemærket, at der er forskellige godkendte tilbageholdelsestider for får (mælk, kød og indmad), hvad angår veterinærlægemidler, som indeholder tylosin, formuleret som injektionsvæske, opløsning, til behandling af får i hele EU, f.eks. for fårekød og -indmad fra 8 dage til 42 dage, og for

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

fåremælk fra 4 dage til 7 dage. Nederlandene vurderede derfor, at det var nødvendigt at indbringe sagen for CVMP for at beskytte forbrugersikkerheden i EU, og anmodede udvalget om at gennemgå alle data om nedbrydning af restkoncentrationer og anbefale tilbageholdelsestider for får (mælk, kød og indmad).

2. Diskussion af de foreliggende data

Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Der blev fremlagt oplysninger om sammensætningen af de omhandlede produkter (n = 50). For tre af produkterne er koncentrationen af tylosin 50 mg/ml, mens den for de øvrige 47 produkter er 200 mg/ml.

Formuleringen af 49 af de omhandlede produkter er meget ensartet, uanset tylosin-styrke. For disse 49 produkter er de anførte hjælpestoffer benzylalkohol og propylenglycol (i koncentrationer, der er en smule forskellige fra produkt til produkt) samt små koncentrationer af forskellige pH-regulatorer. Af disse 49 produkter indeholder de fleste tylosinbase som aktivt stof, mens kun fem produkter indeholder tylosintartrat. De kemiske former af det aktive stof, dvs. tylosinbase eller tylosintartrat, vurderes at have samme adfærd (FAO, 2006²), og da tylosin er en svag base med en pK_a -værdi på 7,73, kan det forventes at ionisere og danne salte under fysiologiske betingelser (dvs. ved pH 7,4). Den kemiske form vurderes således ikke at have betydning for restkoncentrationabsorptionen fra væv (herunder injektionsstedet). Forskellene i koncentrationen af benzylalkohol, propylenglycol og pH-regulatorer vurderes heller ikke at have nogen betydning for restkoncentrationabsorptionen fra væv og injektionssted.

I ét produkt (Tilocen) anvendes solvenset polyethylenglycol 400 i stedet for propylenglycol. Mens mindre forskelle i indholdet af de samme hjælpestoffer ikke vurderes at have nogen betydning for nedbrydningen af restkoncentrationer, kan forskellige solvenser have betydning for formuleringens viskositet, hvilket kan påvirke absorptionen. Offentliggjorte data har således vist, at absorptionshastigheden fra injektionsstedet er omvendt proportional med produktets viskositet, dvs. jo højere viskositet, desto langsommere absorption (Kakemi *et al.*, 1972³). Da propylenglycol og polyethylenglycol 400 har forskellig viskositet, kan det ikke udelukkes, at dette har stor betydning for absorptionen og nedbrydningen af restkoncentrationer og dermed for de tilbageholdelsestider, der bør gælde for tylosin-holdige injektionsvæsker med disse forskellige hjælpestoffer.

Nedbrydning af restkoncentrationer i kød og indmad hos får

To af de berørte indehavere af markedsføringstilladelse fremlagde data fra to restkoncentrationsstudier. Resultaterne fra et af studierne kunne ikke anvendes, da der manglede data om restkoncentrationer ved injektionsstedet. Det andet studie var et GLP-studie af nedbrydningen af restkoncentrationer hos får efter intramuskulær indgivelse af tylosin-holdig injektionsvæske, opløsning. I dette studie blev der anvendt Tylosin/Anafasis, der indeholder benzylalkohol og propylenglycol som hjælpestoffer. I dette studie blev injektionsstedet bekræftet som det væv, der er afgørende for tilbageholdelsestiden. Dataene fra dette studie kunne ikke anvendes som grundlag for ekstrapolering af tilbageholdelsestiden for det eneste produkt, der indeholder hjælpestoffet polyethylenglycol 400 (Tilocen, indehaver af markedsføringstilladelse: A. Nikolakopoulos S.A), da det ikke kan udelukkes, at

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.

der er forskel i absorptionen af restkoncentrationer fra injektionsstedet ved disse to produkter (pga. forskellen i viskositet i produkter med forskellige hjælpestoffer), jf. ovenfor.

Resultaterne fra dette restkoncentrationsstudie er blevet anvendt ved fastsættelse af tilbageholdelsestider for 49 ud af de 50 omhandlede produkter, dvs. for alle de produkter, der anses for at være kvalitetsmæssigt sammenlignelige, hvad angår hjælpestoffer.

Restkoncentrationsstudiet blev gennemført hos får ved en dosis på 10 mg/kg kropsvægt, administreret hver 12. time i 3 dage i træk. Tylosin-koncentrationen i væv (muskler, fedt, lever, nyrer og injektionssted) blev målt på dag 3, 7, 10 og 21 efter behandling under anvendelse af en valideret HPLC-metode (højtryksvæskekromatografi). Den anbefalede dosering af Tylosin/Anafasis er 10 mg/kg kropsvægt i 3-5 dage; for de fleste produkters vedkommende anbefales dog kun 3 dages behandling. Da dyrene i studiet blev behandlet to gange dagligt og ikke én gang dagligt som normalt anbefalet, kan studiedesignet anses for at repræsentere det værst tænkelige scenarie. Der blev imidlertid fundet yderligere mangler ved dette studie: Antallet af behandlede dyr ($n = 3$) var mindre end det påkrævede antal i henhold til VICH GL 48-retningslinjen⁴, dyrene var meget unge (gennemsnitlig kropsvægt på 12 kg), og prøvetagningen fra injektionsstedet omfattede ikke en ringprøve.

Efter analyse af restkoncentrationsdataene for injektionsstedet under anvendelse, som anbefalet, af EMA's statistiske software (WT 1.4) blev det konkluderet, at ikke alle statistiske krav var opfyldt (dvs. F-test). Derfor anvendte udvalget den "alternative" metode til fastsættelse af tilbageholdelsestiden, jf. CVMP's vejledning i metoder til harmonisering af tilbageholdelsestider (EMEA/CVMP/036/95)⁵. 21 dage efter administration af den sidste dosis lå restkoncentrationen i alle prøver fra injektionsstedet under den fastsatte maksimalgrænseværdi (MRL) for tylosin i fårekød (100 µg/kg). En yderligere sikkerhedsfaktor på 30 % skønnes nødvendig i betragtning af det begrænsede antal dyr, der blev behandlet ($n = 3$), dyrenes vægt (gennemsnitlig kropsvægt på 12 kg) og det deraf følgende lille injektionsvolumen, der var påkrævet til behandling af disse tre lam (0,6 ml), tillige med den manglende analyse af ringprøver fra injektionsstedet, hvilket giver en tilbageholdelsestid på 28 dage.

Det bemærkes, at dette produkt kan anvendes hos voksne får, og at voksne får vil kræve behandling med et større injektionsvolumen. Da tilbageholdelsestiden fastsættes under hensyn til restkoncentrationers persistens ved injektionsstedet, og da et større injektionsvolumen kan forårsage højere lokale restkoncentrationer ved injektionsstedet, vil en længere tilbageholdelsestid være påkrævet hos voksne får, der får tylosin intramuskulært. I henhold til de gældende standarder skal restkoncentrationsstudier udføres hos dyr, der er repræsentative for målpopulationen, men det har ikke været muligt at fremskaffe sådanne data i forbindelse med denne indbringelsesprocedure. En måde at imødegå de manglende data hos voksne får på vil derfor være at begrænse injektionsvolumenet til det volumen, der anvendes i det tilgængelige restkoncentrationsstudie med Tylosin/Anafasis (0,6 ml). Men da en begrænsning af injektionsvolumenet vil kræve, at voksne dyr injiceres 8-10 gange pr. behandlingsdosis, vurderes dette ikke at være hensigtsmæssigt af både praktiske og dyrevelfærdsmæssige årsager.

Ud fra de tilgængelige restkoncentrationsdata vil behandling af et får på 50 kg kræve et injektionsvolumen på 2,5 ml. Dette repræsenterer en aflejring ved injektionsstedet på ca. fire gange den mængde tylosin, der anvendes i det tilgængelige restkoncentrationsstudie (0,6 ml). En halveringstid ($T_{1/2}$) på ca. to dage for absorptionen fra injektionsstedet blev fastsat ud fra det tilgængelige restkoncentrationsstudie. Hvis en større injektion i teorien har samme absorptionshastighed som et volumen på 0,6 ml, skal tilbageholdelsestiden forlænges med ca. 5 dage,

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 (EMEA/CVMP/036/95) - [link](#)

dvs. i alt 33 dage (svarende til 21 dage plus en sikkerhedsmargen på 30 % plus yderligere 5 dage). Ikke desto mindre fremgår det af rapporterne, at absorptionshastigheden fra injektionsstedet afhænger af en række faktorer (f.eks. injektionsvolumen, hjælpestoffer, det aktive stofs lipofilitet), og uden specifikke restkoncentrationsdata er det vanskeligt at kvantificere, hvilken betydning det har for absorptionshastigheden at øge injektionsvolumenet/injektionssted.

Det bør bemærkes, at tilbageholdelsestiden for fårekød, hvad angår mange af de produkter, der er omfattet af nærværende procedure, er 42 dage; dette gælder også det generiske produkt Tylovectin og referenceproduktet Tylan 200, der er godkendt i Frankrig. I teorien tages der ved en tilbageholdelsestid på 42 dage højde for et fald i frigivelsesrate på mere end 250 %. Selvom disse teoretiske beregninger ikke er videnskabeligt underbygget af data, er det rimeligt at antage, at en tilbageholdelsestid på 42 dage vil sikre, at forbrugerne ikke eksponeres for problematiske restkoncentrationer, hvis injektionsvolumenet bliver begrænset til 2,5 ml pr. injektionssted.

I lyset af de begrænsede data og ovenstående betragtninger vurderer udvalget derfor, at en harmonisering af tilbageholdelsestiden for 49 ud af de 50 produkter, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure, til en tilbageholdelsestid på 42 dage for kød og indmad fra får vil være en konservativ tilgang til sikring af forbrugersikkerheden (dvs. sikring af, at restkoncentrationen ved injektionsstedet vil være under den fastsatte MRL-værdi for tylosin i kød (100 µg/kg)).

For får over 50 kg anbefaler CVMP, at dosen fordeles på to injektionssteder.

Nedbrydning af restkoncentrationer i fåremælk

Der er ikke fremlagt data fra interne restkoncentrationsstudier hos hunfår. To offentligt tilgængelige studier blev imidlertid fremlagt for CVMP. I det første studie blev der anvendt 50 mg/ml tylosin (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Tjekkiet)⁶. I dette studie blev syv hunfår (Slovak merino) behandlet med intramuskulær tylosinbase 50 mg pr. ml i en dosering på 100 mg pr. 10 kg kropsvægt i fem dage i træk. Mælkeprøver blev analyseret ved højtryksvæske-kromatografi (HPLC) med fastfase-ekstraktion. Der blev fundet tylosinrester i mælken under behandlingen. 36 timer efter sidste indgift var restkoncentrationen under den fastsatte MRL-værdi for tylosin i komælk (50 µg/kg), og 48 timer efter sidste behandlingsdosis kunne der ikke spores nogen restkoncentration.

I et andet studie blev der anvendt 200 mg/ml tylosin (Tylan 200) hos Najdi-hunfår⁷. Studiets formål var at vurdere kinetikken og nedbrydningen af restkoncentrationer af tylosin i mælk og plasma hos mælkeproducerende hunfår efter en enkelt intramuskulær injektion af tylosin i en dosis på 10 mg/kg kropsvægt. De faktiske restkoncentrationer fremgik dog ikke, og i studiet blev der anvendt en enkelt injektion, ikke gentagne injektioner. Udvalget vurderer derfor, at dataene må anses for at have begrænset værdi i forhold til denne indbringelsesprocedure.

Der er fremlagt data fra ovennævnte restkoncentrationsstudier, men fåremælk anses for at være en mindre benyttet fødevarer, og tilbageholdelsestiden for fåremælk kan ekstrapoleres fra tilbageholdelsestiden for komælk, jf. CVMP's retningslinje om sikkerhed og krav til restkoncentrationsdata for veterinærlægemidler til mindre udbredt anvendelse eller til mindre benyttede dyrearter (MUMS)/begrænset marked (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Denne tilgang blev foreslået af nogle af de berørte indehavere af markedsføringstilladelse, og den støttes af CVMP.

På deres 66. møde gennemgik JECFA desuden tylosin og sammenlignede nedbrydningen af tylosinrester i komælk og fåremælk (JECFA, 2006⁸). Resultaterne viser, at tylosinrester nedbrydes

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

hurtigere i fåremælk end i komælk. To dage efter den sidste dosis kunne tylosin ikke længere spores i fåremælk. Disse data viser således, at en 1:1-ekstrapolering fra tilbageholdelsestiden for komælk til tilbageholdelsestiden for fåremælk er velbegrunderet.

Diskussion

Denne indbringelsesprocedure omfatter 50 produkter. Formuleringen af 49 af de omhandlede produkter er meget ens. For disse 49 produkter er de anførte hjælpestoffer benzylalkohol og propylenglycol (i koncentrationer, der er en smule forskellige fra produkt til produkt) samt små koncentrationer af forskellige pH-regulatorer. Det sidste produkt indeholder polyethylenglycol 400 i stedet for propylenglycol. Mens mindre forskelle i indholdet af de samme hjælpestoffer ikke vurderes at have nogen betydning for nedbrydningen af restkoncentrationer ved injektionsstedet, kan forskellige solvenser have betydning for formuleringens viskositet, hvilket derfor kan påvirke absorptionen af restkoncentrationer fra injektionsstedet. Da injektionsstedet er det væv, der er bestemmende for tilbageholdelsestiden, er ekstrapolering af restkoncentrationsdata for produkter, der indeholder propylenglycol, til produkter, der indeholder polyethylenglycol 400, ikke velbegrunderet.

Data fra et GLP-studie med får, der fik tylosin-holdig injektionsvæske, opløsning, ved intramuskulær administration, blev fremlagt for CVMP. I dette studie blev der anvendt Tylosin/Anafasis, der indeholder benzylalkohol og propylenglycol som hjælpestoffer. Dataene fra dette studie vil derfor ikke kunne ekstrapoleres til det eneste produkt, der indeholder hjælpestoffet polyethylenglycol 400 (Tilocen, indeholder af markedsføringstilladelse: A. Nikolakopoulos S.A), jf. ovennævnte begrundelse. Selvom der er fundet en række mangler ved dette studie (antallet af behandlede dyr ($n = 3$) var under det påkrævede antal iht. VICH GL 48-retningslinjen, dyrene var meget unge (gennemsnitlig kropsvægt på 12 kg), og prøverne fra injektionsstedet omfattede ikke en ringprøve), fremgik det af resultaterne, at injektionsstedet er det væv, der er bestemmende for tilbageholdelsestiden, og resultaterne fra dette restkoncentrationsstudie er blevet anvendt til at fastsætte tilbageholdelsestiden for 49 af de 50 omhandlede produkter.

21 dage efter administration af den sidste dosis var alle restkoncentrationer ved injektionsstedet under den fastsatte MRL-værdi for tylosin i fårekød ($100 \mu\text{g/kg}$). For at imødegå en række mangler i datasættet skønnes en supplerende sikkerhedsfaktor på 30 % imidlertid nødvendig, hvorved der opnås en tilbageholdelsestid på 28 dage. Da produktet kan anvendes hos voksne får, og da dette kræver større injektionsvolumener, blev der desuden foretaget en teoretisk beregning pegende på, at en tilbageholdelsestid forlænget med fem dage (dvs. i alt 33 dage) kunne tage højde for det øgede volumen, der er nødvendigt til behandling af får med en vægt på op til 50 kg, med et maksimalt volumen på 2,5 ml. Ikke desto mindre afhænger absorptionshastigheden fra injektionsstedet af en række komplekse faktorer, og uden specifikke restkoncentrationsdata er det vanskeligt at kvantificere, hvilken betydning det har for absorptionshastigheden at øge injektionsvolumenet pr. injektionssted.

Det bemærkes, at der i øjeblikket er fastsat en tilbageholdelsestid på 42 dage for kød og indmad, hvad angår flere af de produkter, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure. Udvalget vurderer, at en harmonisering af tilbageholdelsestiden for 49 af de produkter, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure, til en tilbageholdelsestid på 42 dage for kød og indmad fra får vil være en konservativ tilgang til at sikre forbrugersikkerheden (dvs. at restkoncentrationer fra injektionsstedet vil være under den fastsatte MRL-værdi for tylosin i kød ($100 \mu\text{g/kg}$)), da en tilbageholdelsestid på 42 dage tager højde for et fald i frigivelsesrate på mere end 250 % og sikrer forbrugersikkerheden, hvis injektionsvolumenet begrænses til 2,5 ml pr. injektionssted. For får over 50 kg anbefaler CVMP imidlertid, at dosen fordeles på to injektionssteder (med et maksimalt injektionsvolumen pr. injektionssted på 2,5 ml).

Hvad angår fastsættelse af tilbageholdelsestider for fåremælk, er der ikke fremlagt data fra interne restkoncentrationsstudier hos hunfår. To offentligt tilgængelige studier^{9,10} blev imidlertid fremlagt for CVMP. Dataene fra det ene af disse to offentliggjorte studier kunne ikke anvendes i forbindelse med denne indbringelsesprocedure. Det andet offentliggjorte studie viste, at restkoncentrationen i fåremælk var under MRL-værdien for tylosin i komælk (50 µg/kg) 36 timer efter sidste indgift, og at der ikke kunne spores nogen restkoncentration 48 timer efter sidste behandlingsdosis.

Fåremælk anses imidlertid for at være en mindre benyttet fødevarer, og tilbageholdelsestiden for fåremælk kan ekstrapoleres fra tilbageholdelsestiden for komælk, jf. CVMP's retningslinje om sikkerhed og krav til restkoncentrationsdata for veterinærlægemidler til mindre udbredt anvendelse eller til mindre benyttede dyrearter (MUMS)/begrænset marked (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Referenceproduktet Tylan 200 har en tilbageholdelsestid for fåremælk på 108 timer, og det er den samme tilbageholdelsestid som for komælk i de fleste medlemsstater for det samme produkt. Derfor foreslår CVMP en harmonisering af tilbageholdelsestiden for mælk, hvad angår de omhandlede produkter, til 108 timer i henhold til den tilgang, der er beskrevet i ovenfor omtalte retningslinje.

3. Vurdering af fordele og risici

Indledning

CVMP blev bedt om at gennemgå alle tilgængelige data om nedbrydning af restkoncentrationer for tylosin-holdige veterinærlægemidler, der formuleres som injektionsvæske, opløsning, til intramuskulær anvendelse hos får, og anbefale tilbageholdelsestider for kød, indmad og mælk fra behandlede får.

Vurdering af fordele

De omhandlede produkters virkning hos får er ikke blevet specifikt vurderet som led i denne indbringelsesprocedure, men de anses for at være effektive til behandling og forebyggelse af parasitangreb, herunder luftvejsinfektioner forårsaget af grampositive mikroorganismer og mastitis forårsaget af grampositive mikroorganismer.

Vurdering af risici

Denne indbringelsesprocedure omfatter ikke kvalitet, sikkerhed for måldyrearten, brugersikkerhed eller miljørisiko for de omhandlede veterinærlægemidler.

Der er afdækket en risiko, hvad angår længden af de godkendte tilbageholdelsestider for får (kød, indmad og mælk). For nogle produkters vedkommende kan tilbageholdelsestiden være utilstrækkelig til, at restkoncentrationer af tylosin kan falde til under de godkendte MRL-værdier i alle spiselige væv inden udgangen af tilbageholdelsestiden, hvilket udgør en risiko for forbrugere af kød, indmad og mælk fra får, der er behandlet med disse produkter.

På baggrund af interne studier af restkoncentrationer i fårevæv kan der udledes en tilbageholdelsestid for fårekød og -indmad på 42 dage for 49 af de omhandlede produkter. Der er sket ekstrapolering af data baseret på sammensætningen af hjælpestoffer i de omhandlede produkter.

Data fra litteraturen viser, at nedbrydningen af tylosinrester sker hurtigere i fåremælk end i komælk. I overensstemmelse med CVMP's retningslinje om sikkerhed og krav til restkoncentrationsdata for veterinærlægemidler til mindre udbredt anvendelse eller til mindre benyttede dyrearter (MUMS)/begrænset marked (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) er tilbageholdelsestiden for fåremælk fastsat til den samme som for komælk (108 timer).

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

Hvad angår det produkt, der indeholder hjælpestoffet polyethylenglycol 400 (Tilocen, indehaver af markedsføringstilladelse: A. Nikolakopoulos S.A), foreligger der ingen relevante restkoncentrationsdata til fastsættelse af en tilbageholdelsestid for kød, indmad og mælk fra får.

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

For at sikre forbrugersikkerheden i forhold til fødevarer, der kommer fra dyr, som er behandlet med tylosin-holdige produkter, har Europa-Kommissionen fastsat MRL-værdierne for tylosin i spiselige væv hos får. For at restkoncentrationer af tylosin kan nedbrydes til under MRL-værdierne, skal der gå tilstrækkeligt lang tid mellem behandling og slagtning.

Hvad angår de 49 produkter, der indeholder benzylalkohol og propylenglycol, vurderer udvalget ikke, at koncentrationsforskellene vil give forskellige absorptionshastigheder fra injektionsstedet. Injektionsstedet er imidlertid det væv, der er bestemmende for tilbageholdelsestiden, og hvad angår det produkt, som indeholder polyethylenglycol 400 (Tilocen, indehaver af markedsføringstilladelse: A. Nikolakopoulos S.A), kan det ikke udelukkes, at absorptionshastigheden fra injektionsstedet er en anden i betragtning af dette hjælpestofs indvirkning på produktets viskositet. Ekstrapolering er derfor ikke hensigtsmæssigt.

Et GLP-studie af nedbrydningen af restkoncentrationer blev fremlagt af en af de indehavere af markedsføringstilladelse, der var omfattet af proceduren, og selvom der blev fundet en række mangler i studiedesignet, gjorde dataene det muligt at anbefale en tilbageholdelsestid på 42 dage for kød og indmad for 49 af de 50 omhandlede produkter, dvs. for produkter, der indeholder 50 mg/ml og 200 mg/ml tylosin, formuleret som injektionsvæske, opløsning, til intramuskulær anvendelse hos får, og som indeholder benzylalkohol og propylenglycol som hjælpestoffer.

Data fra litteraturen viser, at nedbrydningen af restkoncentrationer sker hurtigere i fåremælk end i komælk. Mælk fra får anses for at være en mindre benyttet fødevarer, og tilbageholdelsestiden for fåremælk kan ekstrapoleres fra komælk, jf. CVMP's retningslinje om sikkerhed og krav til restkoncentrationsdata for veterinærlægemidler til mindre udbredt anvendelse eller til mindre benyttede dyrearter (MUMS)/begrænset marked (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). I henhold til denne tilgang kan tilbageholdelsestiden for fåremælk fastsættes til 108 timer.

En yderligere risikominimerende foranstaltning for at begrænse det maksimale injektionsvolumen til 2,5 ml for får med en kropsvægt på 50 kg eller derunder blev drøftet af CVMP. For får med en kropsvægt på over 50 kg anbefaler CVMP, at dosen fordeles på to injektionssteder.

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Efter at have gennemgået begrundelserne for indbringelse og de tilgængelige data vurderer CVMP, at for 49 af de 50 produkter, nemlig dem, der indeholder benzylalkohol og propylenglycol som hjælpestoffer, bør tilbageholdelsestiden for kød og indmad fra behandlede får ændres til 42 dage, og tilbageholdelsestiden for mælk fra behandlede får bør ændres til 108 timer for at sikre forbrugersikkerheden.

For disse 49 veterinærlægemidler forbliver det overordnede benefit/risk-forhold positivt, forudsat at de anbefalede ændringer indføres i produktinformationen (se bilag III).

For produktet Tilocen (indehaver af markedsføringstilladelse: A. Nikolakopoulos S.A), der indeholder tylosin, formuleret som injektionsvæske, opløsning, til anvendelse hos måldyrearten får, og som indeholder polyethylenglycol 400, forelå der ingen relevante data til fastsættelse af en hensigtsmæssig tilbageholdelsestid, der kunne sikre restkoncentrationer under den fastsatte MRL-værdi for tylosin hos får 42 dage efter behandling.

Derfor vurderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for veterinærlægemidlet Tilocen (indehaver af markedsføringstilladelse: A. Nikolakopoulos S.A), der indeholder tylosin, formuleret som injektionsvæske, opløsning, til anvendelse hos måldyrearten får, og som indeholder polyethylenglycol 400, ikke er positivt, da der ikke foreligger relevante restkoncentrationsdata for får til at begrunde en tilbageholdelsestid på 42 dage for fårekød og -indmad og 108 timer for fåremælk. Udvalget anbefaler derfor, at betingelserne for de eksisterende markedsføringstilladelser ændres således, at enhver henvisning til måldyrearten får fjernes.

Begrundelse for ændringen af produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- De fremlagte data viser, at formuleringen af 49 af de omhandlede produkter er meget ens. For disse 49 produkter er de anførte hjælpestoffer benzylalkohol og propylenglycol samt små koncentrationer af forskellige pH-regulatorer. Forskellene i koncentrationen af benzylalkohol, propylenglycol og pH-regulatorer vurderes ikke at have nogen betydning for restkoncentrationabsorptionen fra injektionsstedet. I kun ét af de omhandlede produkter (Tilocen, indehaver af markedsføringstilladelse: A. Nikolakopoulos S.A) anvendes solvenset polyethylenglycol 400 i stedet for propylenglycol. Da propylenglycol og polyethylenglycol 400 har forskellig viskositet, kan det ikke udelukkes, at dette har stor betydning for absorptionen og nedbrydningen af restkoncentrationer fra injektionsstedet og dermed for tilbageholdelsestiderne.
- Der blev fremlagt et GLP-studie af nedbrydningen af restkoncentrationer efter intramuskulær anvendelse af tylosin-holdig injektionsvæske hos får, hvor der kunne fastsættes en tilbageholdelsestid for kød og indmad fra behandlede får for 49 af de omhandlede produkter, dvs. dem med hjælpestofferne benzylalkohol og propylenglycol. Tilbageholdelsestiden vurderes at være tilstrækkelig og sikker for forbrugerne, så længe injektionsvolumenet begrænses.
- Der blev ikke fremlagt resultater fra noget restkoncentrationsstudie, der kunne ekstrapoleres til det berørte produkt Tilocen (indehaver af markedsføringstilladelse: A. Nikolakopoulos S.A), som indeholder tylosin, formuleret som injektionsvæske, opløsning, til anvendelse hos måldyrearten får, og som indeholder polyethylenglycol 400 som hjælpestof.
- Fåremælk er en mindre benyttet fødevarer, og tilbageholdelsestiden for fåremælk kan ekstrapoleres fra tilbageholdelsestiden for komælk. Derudover viser offentliggjorte data, at restkoncentrationer nedbrydes hurtigere i fåremælk end i komælk, og at der ikke kan spores restkoncentrationer 48 timer efter den sidste behandlingsdosis.
- På baggrund af de tilgængelige data vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiden for kød, indmad og mælk fra behandlede får bør ændres for at sikre forbrugersikkerheden, hvad angår alle de omhandlede veterinærlægemidler, jf. bilag I, bortset fra Tilocen (indehaver af markedsføringstilladelse: A. Nikolakopoulos S.A).
- På baggrund af de foreliggende data vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiderne for kød, indmad og mælk fra behandlede får ikke kan fastsættes for Tilocen (indehaver af markedsføringstilladelse: A. Nikolakopoulos S.A), jf. bilag I.

CVMP anbefaler ændring af markedsføringstilladelserne for veterinærlægemidler, der indeholder tylosin, formuleret som injektionsvæske, opløsning, til intramuskulær anvendelse hos får, herunder ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel i overensstemmelse med de anbefalede ændringer i produktinformationen, jf. bilag III.

Bilag III

Ændringer i de relevante punkter i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

A. For Tilocen, der er anført i bilag I (indehaver af markedsføringstilladelse: Nikolakopoulos S.A)

Enhver henvisning til måldyrearten får skal slettes fra produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.

B. For alle de andre produkter, der er anført i bilag I

Produktresumé

4.9 Dosering og indgivelsesvej

For får med en kropsvægt på over 50 kg bør dosen fordeles på to injektionssteder (med et maksimalt injektionsvolumen pr. injektionssted på 2,5 ml).

4.11 Tilbageholdelsestid

Får:

Kød og indmad: 42 dage.

Mælk: 108 timer.

Etikettering

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Får:

Kød og indmad: 42 dage.

Mælk: 108 timer.

Indlægsseddel

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

For får med en kropsvægt på over 50 kg bør dosen fordeles på to injektionssteder (med et maksimalt injektionsvolumen pr. injektionssted på 2,5 ml).

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Får:

Kød og indmad: 42 dage.

Mælk: 108 timer.