Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsformen, Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Arten der Anwendung und Antragsteller/Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Österreich	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Österreich	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Österreich	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Kälber, Schafe, Ziegen, Schweine, Hunde	Intramuskuläre Anwendung
Belgien	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Belgien	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Bulgarien	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Kroatien	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Zypern	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Dänemark	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Dänemark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Dänemark	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Estland	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Finnland	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Frankreich	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Frankreich	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Frankreich	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Frankreich	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Frankreich	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Deutschland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Deutschland	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Deutschland	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Deutschland	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	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
Griechenland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Ungarn	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Ungarn	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Ungarn	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Irland	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
Irland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Irland	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Irland	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
Italien	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Italien	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine, Hunde	Intramuskuläre Anwendung
Italien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Italien	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
Italien	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Lettland	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Niederlande	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Polen	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Polen	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
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	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Portugal	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
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	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Rumänien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Rumänien	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
Slowakische Republik	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Slowakische Republik	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
Slowenien	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Spanien	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
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	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Spanien	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schafe Ziegen Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Darreichungsform	Stärke	Zieltierart	Art der Anwendung
Schweden	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)
Vereinigtes Königreich	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
Vereinigtes Königreich	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosin	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder, Schweine	Intramuskuläre Anwendung
Vereinigtes Königreich	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	Injektionslösung	200,000 IU/ml	Rinder Schweine	Intramuskuläre Anwendung langsame intravenöse Anwendung (Rinder)

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die
Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des
Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Tierarzneimitteln, die Tylosin enthalten, parenteral verabreicht werden und für eine Behandlung von Mastitis bei Rindern bestimmt sind, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wird (siehe Anhang I)

1. Einführung

Tylosin ist ein Makrolid-Antibiotikum, das von *Streptomyces fradiae* produziert wird. Es ist vor allem gegen Gram-positive Bakterien und Mykoplasmen wirksam. Gegen *Enterobacteriaceae* ist es nicht wirksam. Tylosin und seine Phosphat- und Tartratsalze werden in Tierarzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt, die durch entsprechend empfindliche Keime verursacht werden. Es kann oral oder parenteral verabreicht werden. Makrolide werden sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin als antimikrobielle Mittel von besonderer Bedeutung eingestuft; allerdings wird Tylosin in der Humanmedizin nicht verwendet.

Finnland merkte an, dass es Tierarzneimittel gibt, die Tylosin enthalten, parenteral verabreicht werden und zur Behandlung von Mastitis bei Rindern bestimmt sind, die durch *Mycoplasma* spp. (oder *Mycoplasma bovis*) verursacht wird, die derzeit in der Europäischen Union zugelassen sind oder für die eine Zulassung beantragt wurde.

Durch *M. bovis* verursachte Mastitis unterscheidet sich auf verschiedene Arten von Infektionen, die durch eine Mehrheit von gängigeren Mastitiserregern hervorgerufen werden (z. B. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Oft ist mehr als ein Viertel betroffen, und es besteht ein deutlicher Rückgang der Milchproduktion. Der Erreger ist höchst ansteckend und führt zu schweren wirtschaftlichen Verlusten.

Finnland merkte an, dass es in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur keine Unterstützung für das Anwendungsgebiet „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma bovis* verursacht wird“ gibt, aber es wird häufig angegeben, dass keine antimikrobiellen Behandlungsoptionen für durch Mykoplasmen hervorgerufene Mastitis bei Rindern existieren.

Finnland äußerte, dass eine unwirksame Behandlung von Mykoplasmen-Mastitis mit Tylosin eine starke Gefährdung für die Gesundheit von Tieren und Menschen darstellt, da sie die korrekte Diagnose hinauszögert, das Ausbreiten des Erregers auf andere Kühe zulässt, effiziente/bedachte Kontrollmaßnahmen beeinträchtigt und das Risiko für die Entwicklung einer antimikrobiellen Resistenz aufgrund des unnötigen Einsatzes von antimikrobiellen Stoffen erhöht.

Deshalb leitete Finnland am 22. Juni 2016 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für Tierarzneimittel ein, die Tylosin enthalten, parenteral verabreicht werden und zur Behandlung von Mastitis bei Rindern bestimmt sind, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wurde. Der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) wurde aufgefordert, die verfügbaren Daten und den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu betrachten und seine Meinung dazu abzugeben, ob das Anwendungsgebiet „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. hervorgerufen wurde“ zugelassen, beibehalten, geändert oder aus der Produktinformation der zuvor genannten Produkte entfernt werden sollte.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Die Verwendung von Tylosin als Tierarzneimittel wurde im Reflexionspapier des CVMP hinsichtlich der Anwendung von Makroliden, Lincosamiden und Streptograminen (MLS) bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, in der europäischen Union diskutiert: Entwicklung von Resistenz und

Einfluss auf die Gesundheit von Mensch und Tier (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass die Anwendungsgebiete vorzugsweise auf diejenigen beschränkt werden sollten, für die eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde, und dass allgemeine Indikationen ohne solide klinische Basis vermieden werden sollten. Im Falle von alten Produkten, für die nur wenig Daten verfügbar sind, sollten die Indikationen basierend auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand gegebenenfalls überprüft und überarbeitet werden.

In diesem Verfahren stellten keine der betroffenen Antragsteller/Zulassungsinhaber Daten zugunsten der Verwendung von parenteral verabreichtem Tylosin für die Behandlung von Mastitis bei Rindern bereit, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wird. Der Zulassungsinhaber für das Referenzarzneimittel „Tylan 200 mg/ml“, Elanco Animal Health, stimmte den vorgebrachten Bedenken zu und kam zu dem Schluss, dass ein Mangel an zuverlässigen präklinischen und klinischen Daten zugunsten der entsprechenden Indikation vorliegt. Deshalb schlug dieser Zulassungsinhaber für die betroffenen Tylosin-Injektionsprodukte in der europäischen Union die Entfernung von *Mycoplasma* spp. aus den Indikationen für Mastitis bei Rindern vor.

Mycoplasma spp. verursacht weltweit eine Vielzahl an Infektionen, einschließlich Atemwegserkrankungen, Mittelohrentzündung, Arthritis und Mastitis bei Rindern. Der Haupterreger unter den Gattungen ist *Mycoplasma bovis*, der zum ersten Mal in den 1960er Jahren in den USA aus der Mastitis bei Rindern isoliert wurde. Seitdem hat er sich auf Rinder in der ganzen Welt übertragen und verursacht bekanntermaßen schwere wirtschaftliche Verluste in den betroffenen Herden.

Durch *M. bovis* verursachte Mastitis unterscheidet sich auf verschiedene Arten von Infektionen, die durch eine Mehrheit von gängigeren Mastitiserregern hervorgerufen werden (z. B. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). *M. bovis* ist ein hoch ansteckender Eutererreger, der normalerweise Mastitis verursacht, die mehrere Viertel betrifft, da sie sich hämatologisch verbreiten kann. Die klinischen Anzeichen variieren, aber die Milcheinbuße ist in der Regel signifikant. Infizierte Kühe können mit nur wenigen klinischen Anzeichen nach außen hin normal erscheinen, auch in schweren Fällen. Betroffene Milch kann normal aussehen, aber sie kann auch eitrig sein und/oder abnormale und verfärbte Sekretionen aufweisen. Zusätzlich zu der Ausbreitung auf andere Viertel ist eine hämatologische Verbreitung der Mykoplasmen auf andere Teile des Körpers möglich, wie beispielsweise Gelenke, Atemwege und Ohren. Mykoplasmen können sich leicht über die infizierte Milch oder die Melkmaschinen ausbreiten; deshalb kann eine nicht erkannte oder nicht erfolgreich behandelte Mastitis in einer Kuh möglicherweise zu mehreren Infektionen bei Tieren verschiedenen Alters führen.

Mykoplasmen wachsen nicht auf herkömmlichen Medien heran; dies erschwert die Diagnose. Es werden besondere Medien und eine spezielle Atmosphäre benötigt, und die Inkubationszeit ist lang (7-10 Tage). Aus denselben Gründen ist die Empfindlichkeitsprüfung für *Mycoplasma* spp. schwierig. Eine international bewährte Methodik für die Empfindlichkeitsprüfung war zu dem Zeitpunkt, an dem Tylosin zum ersten Mal für eine Anwendung in der Tiermedizin zugelassen wurde, nicht verfügbar und ist es noch heute nicht.

Aktuelle Technologien wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ermöglichen eine signifikant schnellere Identifizierung von *M. bovis*. Die Testdauer wurde im Vergleich von fast zwei Wochen für die herkömmliche Kultur auf Stunden reduziert. Das Screening der Tankmilch kann genutzt werden, um Infektionen in der Herde zu erkennen, und durch eine zusammengefasste und/oder individuelle Probenahme werden außerdem die Trägartiere und Neuinfektionen aufgespürt.

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

Trotz der verbesserten Diagnosetechnologien liegt eine große Herausforderung bei der Diagnose von Mykoplasmen-Mastitis (und der Bewertung des Erfolgs einer antimikrobiellen Behandlung) weiterhin darin, dass der Erreger unregelmäßig in die Milch der infizierten Kühe abgegeben werden kann.

Im Jahre 1977 beschrieb Jasper² die natürliche Resolution der Erkrankung als unvorhersehbar und erkannte die Gefahr von Kühen, die unregelmäßig Erreger abgeben. Diese Befunde wurden seitdem bestätigt. In der Studie von Biddle *et al.* (2003)³ wurden über 28 Tage hinweg jeden Tag Milchproben von 10 mit *Mycoplasma* spp. infizierten Milchkuhen gesammelt und direkt auf das Mykoplasmen-Agar aufgebracht, um die Abgabemuster zu bewerten. 29 % der Sammelproben (81/280) und 43 % der Milchproben des Viertels (433/1008) wiesen kein Wachstum von Mykoplasmen auf. Die Autoren schlossen daraus, dass das Risiko einer Fehldiagnose steigt, wenn mehrere Milchproben nicht getestet werden. Ein negatives Kultivierungsergebnis nach einer Behandlung kann deshalb vorher falsch als bakteriologische Heilung interpretiert worden sein, obwohl dies derzeit lediglich als Merkmal der Infektion bekannt ist.

Jasper war außerdem einer der ersten, der die Wirksamkeit von antimikrobiellen Stoffen bei der Behandlung von Mykoplasmen-Mastitis in Frage stellte. Er berichtete über das Testen verschiedener antimikrobieller Stoffe, einschließlich Tylosin. Es gibt nur wenige Details über die Behandlungsexperimente, aber insgesamt beschrieb er das Ergebnis als unbefriedigend. Der Anteil der Kühe, die nach einer 5-tägigen Tylosin-Behandlung (3 g/Kuh/Tag i.m.) als positiv für *M. bovis* erklärt wurden betrug ganze 53 % (8/15) (Jasper (1977)). Die Dosis 3 g/Kuh/Tag liegt innerhalb des Dosierungsbereichs, der allgemein in Europa zugelassen wurde, d. h. 4-10 mg/kg/Tag i.m.

Eine gründliche Literatursuche, um neue Daten zur Wirksamkeit von Tylosin bei der Behandlung von Mykoplasmen-Mastitis zu finden, enthüllte keine Originalstudien. Stattdessen waren mehrere umfassende Übersichtsartikel veröffentlicht worden, die sich mit Mykoplasmen-Mastitis beschäftigen (Pfützner und Sachse (1996)⁴, Nicholas und Ayling (2003)⁵, Gonzalez und Wilson (2003)⁶, Maunsell *et al.* (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas *et al.* (2016)⁹). Die allgemeine, in diesen Übersichtsarbeiten geteilte Ansicht ist, dass Mykoplasmen-Mastitis nicht behandelbar ist oder nicht auf eine antimikrobielle Behandlung anspricht und dass eine rasche Identifizierung der infizierten Tiere essentiell ist, um das Ausbreiten des Erregers in der Herde zu vermeiden.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einführung

Das Ziel des Befassungsverfahrens war das Betrachten der verfügbaren Daten und des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands hinsichtlich der Wirksamkeit von parenteral verabreichten Tylosinformulierungen, die für die Behandlung von Mastitis bei Rindern zugelassen wurden, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht werden.

Bewertung des Nutzens

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

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

Es wurden von den Antragstellern/Zulassungsinhabern keine präklinischen oder klinischen Daten zugunsten der Indikation bereitgestellt und es konnte kein Nutzen der Anwendung von Tylosin bei der Behandlung von Mastitis identifiziert werden, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wird. Diese Tierarzneimittel werden außerdem für die Behandlung verschiedener anderer Erkrankungen angewendet, einschließlich Atemwegs- und gastrointestinaler Infektionen, aber diese Indikationen befinden sich außerhalb des Rahmens dieses Befassungsverfahrens.

Bewertung des Risikos

Tylosin gehört zu den Makroliden, die als antimikrobielle Mittel von besonderer Bedeutung in der Tier- und Humanmedizin eingestuft wurden. Es wird allgemein anerkannt, dass sämtliche Anwendungen dieser antimikrobiellen Stoffe das Risiko einer antimikrobiellen Resistenz erhöhen und, um das Risiko der Übertragung dieser Resistenz auf die Öffentlichkeit und die Tiere zu minimieren, eine unnötige Anwendung deshalb sorgfältig vermieden werden sollte.

M. bovis ist ein hoch ansteckender Eutererreger, der sich leicht verbreitet. Er stellt ein großes Problem für die Milchproduktion und das Tierwohl in den betroffenen Herden dar und führt zu schweren wirtschaftlichen Verlusten. Zusätzlich dazu verursacht Mastitis durch *Mycoplasma* spp. Atemwegsinfektionen, Arthritis und (Mittel-)Ohrenentzündungen in jungen und alten Rindern. Eine unzureichende Behandlung von Mastitis, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wurde, mit Tylosin verzögert die korrekte Diagnose, behindert effiziente Kontrollmaßnahmen und ermöglicht die Ausbreitung des Erregers auf andere Tiere in der Herde, wodurch die Gesundheit und das Wohlbefinden der Tiere gefährdet werden und der Bedarf einer antimikrobiellen Behandlung sowie die Entwicklung einer antimikrobiellen Resistenz gesteigert werden.

Die Überwachung des Wirkungsmangels ist Teil eines veterinären Pharmakovigilanzsystems. Es ist jedoch schwierig, wenn nicht unmöglich, den tatsächlich Grad des Wirkungsmangels von Tylosin bei der Behandlung von „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wird“ ausschließlich auf Basis der Pharmakovigilanzdaten zu beurteilen, da es sehr wahrscheinlich ist, dass solche unerwünschten Ereignisse bei antimikrobiellen Stoffen nur selten gemeldet werden.

Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung

Der Ausschuss erwog, dass alle Bezüge auf Indikationen von „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wird“ oder „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma bovis* verursacht wird“ aus den Produktinformationen für Tierarzneimittel, die Tylosin enthalten und parenteral verabreicht werden, entfernt werden sollen.

Da die zuvor erwähnten Indikationen viele Jahre lang in die Produktinformationen dieser Tierarzneimittel aufgenommen wurden, überlegte der Ausschuss, dass Informationen zum Entfernen der Indikationen angegeben werden sollten. Deshalb soll der folgende Warnhinweis zur Produktinformation hinzugefügt werden: *„Die Daten zur Wirksamkeit unterstützen die Verwendung von Tylosin bei der Behandlung von Mastitis bei Rindern, die durch Mycoplasma spp. verursacht wurde, nicht.“*

Bewertung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Auf Basis der verfügbaren Informationen kam der Ausschuss zu dem Schluss, dass die Behandlung von Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wurde, mit Tierarzneimitteln, die Tylosin enthalten und parenteral verabreicht werden, nicht wirksam ist. Außerdem schlussfolgerte der Ausschuss, dass eine unwirksame antimikrobielle Behandlung mit Tylosin die korrekte Diagnose verzögert, effiziente Kontrollmaßnahmen behindert und ein Ausbreiten des Erregers ermöglicht und so das Wohlbefinden der Tiere gefährdet, was zu schweren wirtschaftlichen Verlusten, dem Risiko einer gesteigerten Verwendung von antimikrobiellen Stoffen und einer Resistenz führt.

Vorausgesetzt, dass die Indikationen für „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wird“ oder „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma bovis* verursacht wird“ von den Indikationen der parenteralen Tylosinprodukte entfernt werden, entschied der Ausschuss, dass das Verhältnis zwischen Nutzen und Risiko dieser Produkte weiterhin als positiv angesehen werden kann.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Mangels präklinischer und klinischer Daten und angesichts des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands kam der Ausschuss zu dem Schluss, dass die Behandlung von Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wurde, mit Tierarzneimitteln, die Tylosin enthalten und parenteral verabreicht werden, nicht wirksam ist.
- Der Ausschuss erwog, dass eine unzureichende antimikrobielle Behandlung von Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wurde, mit Tylosin die korrekte Diagnose verzögert, effiziente Kontrollmaßnahmen behindert und die Ausbreitung des Erregers ermöglicht, wodurch die Gesundheit und das Wohlbefinden der Tiere gefährdet wird, was zu schweren wirtschaftlichen Verlusten und aufgrund eines gesteigerten Bedarfs an antimikrobiellen Behandlungen zu einem höheren Resistenzrisiko gegenüber antimikrobiellen Stoffen führt. Deshalb kam der Ausschuss zu dem Schluss, dass die Indikationen „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wird“ oder „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma bovis* verursacht wird“, nicht länger beibehalten werden können –

empfahl der CVMP Änderungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Tierarzneimitteln, die Tylosin enthalten, parenteral verabreicht werden und zur Behandlung von Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wird, vorgesehen sind (siehe Anhang I), um die Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilagen in Übereinstimmung mit den in Anhang III empfohlenen Änderungen der Produktinformationen zu ändern. Außerdem sollte diese Indikation nicht für die ausstehenden Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen zugelassen werden (siehe Anhang I).

Anhang III

**Änderungen der betreffenden Abschnitte der
Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der
Etikettierung und der Packungsbeilage**

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.2 Anwendungsgebiet(e)

Wo zutreffend, Entfernen der Indikation „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wird“. In Fällen, in denen die Indikation für ein bestimmtes Produkt den Mastitiserreger als *Mycoplasma bovis* spezifiziert, sollte die Indikation ebenfalls entfernt werden.

Bei allen Tierarzneimitteln hinzuzufügen:

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Daten zur Wirksamkeit unterstützen die Anwendung von Tylosin bei der Behandlung von Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wurde, nicht.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Wo zutreffend, Entfernen etwaiger spezifischer Dosierungsempfehlungen hinsichtlich „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wird“. In Fällen, in denen die Indikation für ein bestimmtes Produkt den Mastitiserreger als *Mycoplasma bovis* spezifiziert, sollte die Dosierungsanweisung ebenfalls entfernt werden.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Wo zutreffend, Entfernen etwaiger Bezüge auf „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. oder *Mycoplasma bovis* verursacht wird“.

Etikettierung:

Wo zutreffend, Entfernen etwaiger Bezüge auf „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. oder *Mycoplasma bovis* verursacht wird“.

Gebrauchsinformation:

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Wo zutreffend, Entfernen der Indikation „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wird“. In Fällen, in denen die Indikation für ein bestimmtes Produkt den Mastitiserreger als *Mycoplasma bovis* spezifiziert, sollte die Indikation ebenfalls entfernt werden.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Wo zutreffend, Entfernen etwaiger spezifischer Dosierungsempfehlungen hinsichtlich „Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wird“. In Fällen, in denen die Indikation für ein bestimmtes Produkt den Mastitiserreger als *Mycoplasma bovis* spezifiziert, sollte die Dosierungsanweisung ebenfalls entfernt werden.

Bei allen Tierarzneimitteln hinzuzufügen:

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Die Daten zur Wirksamkeit unterstützen die Verwendung von Tylosin bei der Behandlung von Mastitis bei Rindern, die durch *Mycoplasma* spp. verursacht wurde, nicht.