

Anhang I

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

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Bulgarien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Bulgarien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tylosin-Base	50 mg/ml	Injektionslösung	Katzen, Rinder, Hunde, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Bulgarien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Hunde, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Bulgarien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tylosin-Base	50 mg/ml	Injektionslösung	Katzen, Rinder, Hunde, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
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	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Dänemark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Dänemark	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Dänemark	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Deutschland	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Deutschland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Deutschland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Estland	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Estland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Frankreich	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Frankreich	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Schafe	Schafe: Intramuskulär
Frankreich	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Frankreich	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Schafe	Schafe: Intramuskulär
Frankreich	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Griechenland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Griechenland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosintartrat	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Griechenland	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Griechenland	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tylosintartrat	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Schafe: Intramuskulär
Griechenland	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tylosintartrat	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Schafe: Intramuskulär
Irland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Irland	Biovet JSC	Tylosin Biovet JSC	Tylosin-Base	200	Injektionslösung	Rinder,	Schafe:

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
	39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs		mg/ml		Ziegen, Schweine, Schafe	Intramuskulär
Irland	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Italien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Italien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Lettland	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Lettland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Litauen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tylosin-Base	50 mg/ml	Injektionslösung	Katzen, Rinder, Hunde, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Litauen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Österreich	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Österreich	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Österreich	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Hunde, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Österreich	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Polen	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
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	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Portugal	Huvepharma NV	PHARMASIN 200	Tylosin-Base	200	Injektionslösung	Rinder,	Schafe:

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini		mg/ml		Ziegen, Schweine, Schafe	Intramuskulär
Rumänien	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tylosintartrat	200 mg/ml	Injektionslösung	Schafe	Schafe: Intramuskulär
Rumänien	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tylosintartrat	200 mg/ml	Injektionslösung	Schafe	Schafe: Intramuskulär
Rumänien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Rumänien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Spanien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
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	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Ungarn	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär
Ungarn	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin-Base	200 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Ziegen, Schweine, Schafe	Schafe: Intramuskulär

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Tylosin enthaltenden Tierarzneimitteln, die als Injektionslösung zur Verabreichung an Schafe dargereicht werden (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Tylosin ist ein aus *Streptomyces fradiae* gewonnenes Makrolidantibiotikum. 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 Organismen 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.

Es wurde ein Antrag gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG gestellt, d. h. ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für ein Generikum gemäß dem dezentralisierten Verfahren für das Tierarzneimittel Tylovectin, das 200 mg Tylosin pro ml enthält, mit Frankreich als Referenzmitgliedstaat (FR/V/0323/001/DC). Das Referenzarzneimittel ist Tylan 200 Injektionslösung, das in verschiedenen Mitgliedstaaten zugelassen ist.

Der Antrag für das Generikum (Tylovectin) betraf als Zieltierarten Rinder, Schweine, Schafe und Ziegen, was dem Referenzarzneimittel gemäß seiner Zulassung in Frankreich (Tylan 200) entspricht. In manchen Mitgliedstaaten, einschließlich der Niederlande, ist das Referenzarzneimittel jedoch nicht zur Anwendung bei Schafen zugelassen.

Die vorgeschlagene Wartezeit für Fleisch von Schafen für das Generikum Tylovectin betrug 42 Tage, gemäß dem französischen Referenzarzneimittel Tylan 200.

Anhand der vom Referenzmitgliedstaat Frankreich bereitgestellten Informationen zum Referenzarzneimittel (Tylan 200) wurde klar, dass die Wartezeit für Schafe auf einer Extrapolation von der Wartezeit für Rinder von 28 Tagen basiert. Für die Zieltierart Schafe waren keine spezifischen Rückstandsdaten verfügbar.

Gemäß den aktuellen Rechtsvorschriften und einschlägigen Richtlinien müssen auf die Rückstandshöchstmengen abzielende Wartezeiten für alle Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen und von großer wirtschaftlicher Bedeutung sind, auf Tierart-spezifischen Daten zum Abbau von Rückständen festgelegt werden. Schafe (Fleisch) werden als Tierart angesehen, die der Lebensmittelgewinnung dient und von großer wirtschaftlicher Bedeutung ist. Gemäß der CVMP-Leitlinie zu Anforderungen an Sicherheits- und Rückstandsdaten für pharmazeutische Tierarzneimittel, die für eine weniger bedeutende Anwendung und weniger verbreitete Tierart (Minor Use/Minor Species, MUMS) oder einen begrenzten Markt vorgesehen sind (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)¹, ist eine Extrapolation der Wartezeit zwischen Tierarten zulässig, jedoch nur von einer Tierart mit großer wirtschaftlicher Bedeutung auf eine Tierart mit geringer wirtschaftlicher Bedeutung.

Da Daten zum Abbau von Rückständen bei der große wirtschaftliche Bedeutung aufweisenden Tierart „Schafe“ fehlen, waren die Niederlande der Auffassung, dass die Wartezeit für Schafe des

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

Referenzarzneimittels (Tylan 200) nicht ausreichend gerechtfertigt wurde. Daher ist die Geeignetheit der Wartezeit für Schafe des Referenzarzneimittels ungewiss.

Es wurde festgestellt, dass es in der EU verschiedene zugelassene Wartezeiten für Schafe (Milch, Fleisch und Schlachtnebenprodukte) für Tylosin enthaltende Tierarzneimittel, die als Injektionslösung zur Verabreichung an Schafe dargereicht werden, gibt, wie z. B. Fleisch und Schlachtnebenprodukte von Schafen von 8 Tagen bis 42 Tagen und Milch von Schafen von 4 Tagen bis 7 Tagen. Die Niederlande waren daher der Auffassung, dass es im Interesse des Schutzes der Verbrauchersicherheit in der Union notwendig ist, den Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) mit der Angelegenheit zu befassen, und ersuchte den Ausschuss um eine Überprüfung aller verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen und um Empfehlung von Wartezeiten für Schafe (Fleisch, Schlachtnebenprodukte und Milch).

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Es gingen Informationen bezüglich der Zusammensetzung der betroffenen Tierarzneimittel ein ($n = 50$). Bei drei der Tierarzneimittel liegt die Tylosin-Konzentration bei 50 mg/ml, während sie bei 47 anderen bei 200 mg/ml liegt.

Unabhängig von der Tylosin-Stärke ist die Formulierung von 49 der betroffenen Tierarzneimittel sehr ähnlich. Bei diesen 49 Tierarzneimitteln sind die aufgeführten Hilfsstoffe Benzylalkohol und Propylenglycol (in Konzentrationen, die zwischen den Tierarzneimitteln leicht variieren) sowie geringe Konzentrationen verschiedener pH-Einstellmittel. Innerhalb dieser Gruppe von 49 Tierarzneimitteln enthalten die meisten Tierarzneimittel Tylosin-Base als Wirkstoff, während nur fünf Tierarzneimittel Tylosintartrat enthalten. Den chemischen Formen des Wirkstoffs, also Tylosin-Base oder Tylosintartrat, wurde ein ähnliches Verhalten zugeschrieben (FAO, 2006²), und da Tylosin eine schwache Base mit einem pK_a -Wert von 7,73 ist, ist davon auszugehen, dass es unter physiologischen Bedingungen (d. h. bei einem pH-Wert von 7,4) ionisiert und Salze bildet. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass die chemische Form die Absorption von Rückständen aus Geweben (einschließlich der Injektionsstelle) beeinflusst. Man gelangte ferner zu dem Schluss, dass die Unterschiede bei den Benzylalkohol- und Propylenglycol-Konzentrationen sowie bei den pH-Einstellmitteln keinen Einfluss auf die Absorption von Rückständen aus Geweben und der Injektionsstelle haben.

Bei einem Tierarzneimittel (Tilocen) wurde das Lösungsmittel Polyethylenglycol 400 anstelle von Propylenglycol verwendet. Zwar ist man der Auffassung, dass geringfügige Unterschiede bei den Konzentrationen derselben Hilfsstoffe keinen Einfluss auf den Abbau von Rückständen haben, jedoch können unterschiedliche Lösungsmittel Auswirkungen auf die Viskosität der Formulierungen haben, was wiederum die Absorption beeinflussen kann. In der Tat haben veröffentlichte Daten gezeigt, dass die Rate der Absorption aus der Injektionsstelle umgekehrt proportional zur Viskosität des Tierarzneimittels ist, d. h. je höher die Viskosität, desto langsamer die Absorptionsrate (Kakemi *et al.*, 1972³). Da sich die Viskositäten von Propylenglycol und Polyethylenglycol 400 unterscheiden, können signifikante Auswirkungen auf die Absorption und den Abbau von Rückständen und daher auf die Wartezeiten für Tylosin-Injektionslösungen mit diesen unterschiedlichen Hilfsstoffen nicht ausgeschlossen werden.

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.

Daten zum Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenprodukten von Schafen

Zwei der betroffenen Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben zwei Studien zum Abbau von Rückständen eingereicht. Die Ergebnisse einer der Studien konnten nicht verwendet werden, da Daten zu den Rückstandskonzentrationen an der Injektionsstelle fehlten. Die andere eingereichte Studie war eine GLP-konforme Rückstandsstudie zu Tylosin-Injektionslösung, die bei Schafen mittels intramuskulärer Verabreichung durchgeführt wurde. Diese Studie wurde mit dem Tierarzneimittel Tylosin/Anafasis durchgeführt, das als Hilfsstoffe Benzylalkohol und Propylenglycol enthält. Basierend auf dieser Studie wurde die Injektionsstelle als das die Wartezeit bestimmende Gewebe bestätigt. Die Daten aus dieser Studie konnten nicht als Grundlage für die Extrapolation der Wartezeit für das einzige Tierarzneimittel, das den Hilfsstoff Polyethylenglycol 400 enthält (Tilocen, Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: A. Nikolakopoulos S.A), herangezogen werden, da Unterschiede bei der Absorption von Rückständen aus der Injektionsstelle für diese beiden Tierarzneimittel (d. h. angesichts der unterschiedlichen Viskositäten bei Tierarzneimitteln mit unterschiedlichen Hilfsstoffen) nicht ausgeschlossen werden können, wie im vorstehenden Abschnitt erwähnt.

Die Ergebnisse aus dieser Rückstandsstudie wurden zur Ermittlung der Wartezeiten für die übrigen 49 der 50 betroffenen Tierarzneimittel herangezogen, d. h. für all jene Tierarzneimittel, die im Hinblick auf die Hilfsstoffe als qualitativ vergleichbar angesehen werden.

Die Rückstandsstudie wurde bei Schafen mit einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht (KG), verabreicht alle 12 Stunden über 3 aufeinanderfolgende Tage, durchgeführt. Die Tylosin-Konzentrationen in Geweben (Muskel, Fett, Leber, Niere und Injektionsstelle) wurden 3, 7, 10 und 21 Tage nach der Behandlung mithilfe einer validierten Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Methode gemessen. Die empfohlene Behandlung und Dosis von Tylosin/Anafasis ist 10 mg/kg KG für 3 bis 5 Tage, obwohl bei den meisten Tierarzneimitteln nur eine 3-tägige Behandlung empfohlen wird. Da die Tiere in der Studie zweimal täglich, und nicht wie in der Regel empfohlen einmal täglich, behandelt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass das Studiendesign den schlimmsten anzunehmenden Fall darstellt. In dieser Studie wurden jedoch zusätzliche Mängel festgestellt, und zwar dass die Anzahl der behandelten Tiere (n = 3) unter der gemäß VICH GL 48⁴ erforderlichen Anzahl lag, dass die Tiere sehr jung (12 kg mittleres KG) waren und außerdem dass die Probenahme an der Injektionsstelle keine Probe vom äußeren Ring umfasste.

Nach der Analyse der Rückstandsdaten für die Injektionsstelle mithilfe der empfohlenen statistischen Software der EMA (WT 1.4) gelangte man zu dem Schluss, dass nicht alle statistischen Anforderungen (d. h. F-Test) erfüllt waren. Daher wendete der Ausschuss die „alternative“ Methode zur Bestimmung der Wartezeit gemäß der CVMP-Leitlinie für den Ansatz zur Harmonisierung von Wartezeiten (EMEA/CVMP/036/95)⁵ an. An Tag 21 nach Verabreichung der letzten Dosis lagen die Rückstandskonzentrationen in allen Proben der Injektionsstelle unter der ermittelten Rückstandshöchstmenge (Maximum Residue Limit, MRL) für Tylosin in Schaffsfleisch von 100 µg/kg. Angesichts der begrenzten Anzahl der behandelten Tiere (n = 3), ihres Gewichts (12 mg mittleres KG) und daher des geringen zur Behandlung dieser drei Lämmer erforderlichen Injektionsvolumens (0,6 ml) zusammen mit der mangelnden Analyse von Ringproben der Injektionsstelle wurde ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor von 30 % als notwendig erachtet, mit dem sich eine Wartezeit von 28 Tagen ergibt.

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](#)

Es wird zur Kenntnis genommen, dass dieses Tierarzneimittel bei erwachsenen Schafen angewendet werden kann und dass erwachsene Schafe eine Behandlung mit größeren Injektionsvolumina erfordern würden. Da die Wartezeit unter Berücksichtigung der Persistenz von Rückständen in den Injektionsstellen ermittelt wird und ein größeres Injektionsvolumen zu höheren lokalen Rückstandskonzentrationen an Injektionsstellen führen kann, wäre für erwachsene Schafe, die intramuskulär mit Tylosin behandelt werden, eine längere Wartezeit erforderlich. Zwar sollten gemäß aktuellen Standards Studien zum Abbau von Rückständen bei Tieren durchgeführt werden, die für die Zielpopulation repräsentativ sind, jedoch war es nicht möglich, im Rahmen dieses Befassungsverfahrens derartige Daten einzuholen. Daher wäre eine Option zur Überwindung des Mangels an Daten zu erwachsenen Schafen die Beschränkung des Injektionsvolumens auf das Volumen, das in der zu Tylosin/Anafasis vorliegenden Rückstandsstudie angewendet wurde (0,6 ml). Da eine Beschränkung des Injektionsvolumens jedoch erfordern würde, dass erwachsene Tiere 8- bis 10-mal pro Behandlungsdosis eine Injektion erhalten, wird dies sowohl aus praktischen Gründen als auch aus Gründen des Tierwohls nicht als angemessen betrachtet.

Auf Grundlage der verfügbaren Rückstandsdaten würde die Behandlung eines 50 kg schweren Schafes ein Injektionsvolumen von 2,5 ml erfordern. Dies bedeutet eine Ablagerung an der Injektionsstelle von ca. dem Vierfachen der Tylosin-Menge von 0,6 ml, die in der verfügbaren Rückstandsstudie angewendet wurde. Basierend auf der verfügbaren Rückstandsstudie wurde eine Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von etwa zwei Tagen für die Absorption aus der Injektionsstelle ermittelt. Wenn in der Theorie eine größere Injektion dieselbe Absorptionsrate hätte wie die, die für ein Volumen von 0,6 ml ermittelt wurde, dann müsste die Wartezeit um ca. 5 Tage verlängert werden, d. h. auf insgesamt 33 Tage (Ergebnis ausgehend von 21 Tagen plus 30 % Sicherheitsspanne und die zusätzlichen 5 Tage). Jedoch wurde gemeldet, dass die Rate der Absorption aus der Injektionsstelle von einer Reihe von Faktoren abhängig ist (z. B. Injektionsvolumen, Hilfsstoffe, Lipophilie des Wirkstoffes), und ohne spezifische Rückstandsdaten ist der Einfluss einer Erhöhung des Injektionsvolumens bzw. einer Erhöhung der Menge an der Injektionsstelle auf die Absorptionsrate schwierig zu quantifizieren.

Anzumerken ist, dass die Wartezeit für Fleisch von Schafen für viele der Arzneimittel, die in den Geltungsbereich dieses Verfahrens fallen, einschließlich des Generikums Tylovectin und des in Frankreich zugelassenen Referenzprodukts Tylan 200, 42 Tage beträgt. Theoretisch würde eine Wartezeit von 42 Tagen eine Verringerung der Freisetzungsrates von mehr als 250 % ausgleichen. Zwar sind diese theoretischen Berechnungen nicht wissenschaftlich durch Daten gestützt, jedoch kann vernünftigerweise angenommen werden, dass mit einer Wartezeit von 42 Tagen gewährleistet wäre, dass Verbraucher keinen besorgniserregenden Rückständen ausgesetzt wären, wenn das Injektionsvolumen auf 2,5 ml pro Injektionsstelle beschränkt werden würde.

Aus diesem Grund und angesichts der begrenzten Daten sowie der vorstehend erwähnten Überlegungen war der Ausschuss der Auffassung, dass die Harmonisierung der Wartezeiten von 49 von 50 der vom Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens betroffenen Arzneimittel auf eine Wartezeit von 42 Tagen für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Schafen ein konservativerer Ansatz wäre, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten (d. h. um zu gewährleisten, dass Rückstände an der Injektionsstelle unter der ermittelten MRL für mit Tylosin behandeltem Fleisch (100 µg/kg) liegen würden).

Für Schafe über einem Gewicht von 50 kg empfiehlt der CVMP, dass die Dosis auf zwei Injektionsstellen aufgeteilt wird.

Abbau von Rückständen in Milch von Schafen

Es wurden keine proprietären Studien zum Abbau von Rückständen bei Auen eingereicht. Dem CVMP wurden jedoch zwei öffentlich verfügbare Studien zur Verfügung gestellt. Die erste Studie wurde mit

50 mg/ml Tylosin (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Tschechische Republik)⁶ durchgeführt. In dieser Studie wurden sieben Auen (slowakische Merinoschafe) intramuskulär mit Tylosin-Base 50 mg pro ml mit einer Dosis von 100 mg pro 10 kg KG über fünf aufeinanderfolgende Tage behandelt. Milchproben wurden mithilfe einer Hochleistungsflüssigkeitschromatografie-Methode mit Festphasenextraktion analysiert. Tylosin-Rückstände wurden während der Behandlung in der Milch nachgewiesen; diese lagen 36 Stunden nach der letzten Verabreichung unter der festgelegten MRL für Tylosin bei Milch von Rindern (50 µg/kg), und 48 Stunden nach der letzten Behandlungsdosis wurden keine Rückstände mehr nachgewiesen.

Eine zweite Studie wurde bei Najdi-Auen mit einer Dosis von 200 mg/ml Tylosin (Tylan 200) durchgeführt⁷. Das Ziel dieser Studie war es, die Kinetik und den Rückgang von Rückständen von Tylosin in der Milch und im Plasma von laktierenden Auen nach einer einzelnen intramuskulären Injektion von Tylosin in einer Dosis von 10 mg/kg KG zu untersuchen. Jedoch wurden die tatsächlichen Rückstandskonzentrationen nicht angegeben, und die Studie wurde mit einer Einzelinjektion und nicht mit wiederholten Injektionen durchgeführt. Daher gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass den Daten für den Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens nur ein begrenzter Wert zugeschrieben werden kann.

Zwar wurden die vorstehend erwähnten Rückstandsstudien verfügbar gemacht, jedoch wird Milch von Schafen als Lebensmittelgut von geringer wirtschaftlicher Bedeutung angesehen, und die Wartezeiten für Schafsmilch können gemäß der CVMP-Richtlinie zu Anforderungen an Sicherheits- und Rückstandsdaten für pharmazeutische Tierarzneimittel, die für eine weniger bedeutende Anwendung und weniger verbreitete Tierart (Minor Use/Minor Species, MUMS) oder einen begrenzten Markt vorgesehen sind (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), von denen für Kuhmilch extrapoliert werden. Dieser Ansatz wurde von einigen der betroffenen Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen und wird vom CVMP unterstützt.

Darüber hinaus hat der JECFA bei seiner 66. Sitzung Tylosin überprüft und den Abbau von Rückständen von Tylosin in Milch von Kühen und Schafen verglichen (JECFA, 2006⁸). Die Ergebnisse zeigen, dass Tylosin-Rückstände in Milch von Auen schneller abgebaut werden als in Milch von Kühen. Zwei Tage nach der letzten Dosis konnte Tylosin in Schafsmilch nicht mehr nachgewiesen werden. Daher legen die Daten nahe, dass eine 1:1-Extrapolation der Wartezeit für Milch von Kühen auf Auen gerechtfertigt ist.

Diskussion

Es gibt 50 Tierarzneimittel im Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens. Die Formulierung von 49 der betroffenen Tierarzneimittel ist sehr ähnlich. Bei diesen 49 Tierarzneimitteln sind die aufgeführten Hilfsstoffe Benzylalkohol und Propylenglycol (in Konzentrationen, die zwischen den Tierarzneimitteln leicht variieren) sowie geringe Konzentrationen verschiedener pH-Einstellmittel. Das übrige Tierarzneimittel enthält Polyethylenglycol 400 anstatt Propylenglycol. Zwar ist man der Auffassung, dass geringfügige Unterschiede bei den Konzentrationen derselben Hilfsstoffe keinen Einfluss auf den Abbau von Rückständen aus der Injektionsstelle haben, jedoch können unterschiedliche Lösungsmittel Auswirkungen auf die Viskosität der Formulierungen haben, was wiederum die Absorption von Rückständen aus der Injektionsstelle beeinflussen kann. Da die Injektionsstelle das die Wartezeit bestimmende Gewebe ist, kann eine Extrapolation der Rückstandsdaten von Propylenglycol enthaltenden Arzneimitteln auf Polyethylenglycol 400 enthaltende Arzneimittel nicht gerechtfertigt werden.

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

Dem CVMP wurde eine GLP-konforme Rückstandsstudie zu Tylosin-Injektionslösung, die bei Schafen mittels intramuskulärer Verabreichung durchgeführt wurde, zur Verfügung gestellt. Diese Studie wurde mit dem Tierarzneimittel Tylosin/Anafasis durchgeführt, das als Hilfsstoffe Benzylalkohol und Propylenglycol enthält. Daher konnten die Daten aus dieser Studie aus den vorstehend genannten Gründen nicht auf das einzige Tierarzneimittel, das den Hilfsstoff Polyethylenglycol 400 enthält (Tilocen, Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: A. Nikolakopoulos S.A), extrapoliert werden. Zwar wurden bei dieser Studie eine Reihe von Mängeln festgestellt (konkreter gesagt, dass die Anzahl der behandelten Tiere ($n = 3$) unter der in VICH GL 48 geforderten Anzahl lag, dass die Tiere sehr jung waren (mittleres KG von 12 kg) und dass drüber hinaus die Probenahme an der Injektionsstelle keine Probe des äußeren Rings umfasste), jedoch zeigten die Ergebnisse, dass die Injektionsstelle das die Wartezeit bestimmende Gewebe ist, und die Ergebnisse dieser Rückstandsstudie wurden zur Ermittlung der Wartezeiten für 49 der 50 betroffenen Tierarzneimittel herangezogen.

An Tag 21 nach Verabreichung der letzten Dosis lagen die Rückstandskonzentrationen in der Injektionsstelle unter der ermittelten MRL für Tylosin in Schafffleisch von 100 µg/kg. Um jedoch bestimmten Mängeln im Datensatz Rechnung zu tragen, wurde ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor von 30 % als notwendig erachtet, woraus sich eine Wartezeit von 28 Tagen ergibt. Da das Tierarzneimittel darüber hinaus bei erwachsenen Schafen angewendet werden kann und in diesem Fall höhere Injektionsvolumina erforderlich wären, wurde theoretisch berechnet, dass eine längere Wartezeit von fünf Tagen (d. h. insgesamt 33 Tage) dem größeren Volumen, das zur Behandlung von Schafen bis zu einem Gewicht von 50 kg erforderlich ist (wobei das maximale Volumen 2,5 ml beträgt), Rechnung tragen könnte. Jedoch hängt die Rate der Absorption aus der Injektionsstelle von einer komplexen Summe von Faktoren ab, und ohne spezifische Rückstandsdaten ist der Einfluss einer Erhöhung des Injektionsvolumens bzw. einer Vergrößerung der Injektionsstelle auf die Absorptionsrate schwierig zu quantifizieren.

Es wird festgestellt, dass eine Wartezeit von 42 Tagen für Fleisch und Schlachtnebenprodukte derzeit für mehrere der Tierarzneimittel im Rahmen dieses Befassungsverfahrens etabliert ist. Der Ausschuss war der Auffassung, dass die Harmonisierung der Wartezeiten von 49 der vom Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens betroffenen Arzneimittel auf eine Wartezeit von 42 Tagen für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von Schafen ein konservativer Ansatz wäre, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten (d. h. sodass Rückstände an der Injektionsstelle unter der ermittelten MRL für mit Tylosin behandeltes Fleisch (100 µg/kg) liegen würden), da eine Wartezeit von 42 Tagen eine Verringerung der Freisetzungsrates von mehr als 250 % ausgleichen und die Verbrauchersicherheit gewährleisten würde, wenn das Injektionsvolumen auf 2,5 ml pro Injektionsstelle begrenzt werden würde. Für Schafe über einem Gewicht von 50 kg empfiehlt der CVMP jedoch, dass die Dosis auf zwei Injektionsstellen aufgeteilt wird (maximales Injektionsvolumen pro Injektionsstelle von 2,5 ml).

Was die Ermittlung von Wartezeiten für Schafsmilch betrifft, wurden keine proprietären Studien zum Abbau von Rückständen bei Auen eingereicht. Dem CVMP wurden jedoch zwei öffentlich^{9,10} verfügbare Studien zur Verfügung gestellt. Eine dieser beiden veröffentlichten Studien brachte keine Daten hervor, die im Rahmen dieses Befassungsverfahrens verwendet werden konnten. Die andere öffentlich verfügbare Studie zeigte, dass die Rückstände in Schafsmilch 36 Stunden nach der letzten Verabreichung unter den MRL für Tylosin bei Milch von Rindern (50 µg/kg) lagen und 48 Stunden nach der letzten Behandlungsdosis keine Rückstände mehr nachgewiesen wurden.

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

Milch von Schafen wird jedoch als Lebensmittelgut von geringer wirtschaftlicher Bedeutung angesehen, und die Wartezeiten für Schafsmilch können gemäß der CVMP-Richtlinie zu Anforderungen an Sicherheits- und Rückstandsdaten für pharmazeutische Tierarzneimittel, die für eine weniger bedeutende Anwendung und weniger verbreitete Tierart (Minor Use/Minor Species, MUMS) oder einen begrenzten Markt vorgesehen sind (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), von denen für Kuhmilch extrapoliert werden. Das Referenzarzneimittel Tylan 200 hat eine Wartezeit für Schafsmilch von 108 Stunden; dies ist dieselbe Wartezeit wie für die Milch von Rindern, die in den meisten Mitgliedstaaten für dasselbe Tierarzneimittel gilt. Daher schlägt der CVMP die Harmonisierung der Wartezeit für Milch für die betroffenen Tierarzneimittel auf 108 Stunden gemäß dem in der vorstehend erwähnten Richtlinie beschriebenen Ansatz vor.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Der CVMP wurde gebeten, alle verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen für die Tylosin enthaltenden Tierarzneimittel, die als Injektionslösung zur intramuskulären Anwendung bei Schafen dargereicht werden, zu überprüfen und Wartezeiten für Fleisch, Schlachtnebenprodukte und Milch von behandelten Schafen zu empfehlen.

Bewertung des Nutzens

Die Wirksamkeit der betroffenen Tierarzneimittel bei Schafen wurde im Rahmen dieses Befassungsverfahrens nicht gezielt untersucht, jedoch wird davon ausgegangen, dass die beurteilten Tierarzneimittel für die Behandlung und Prävention von parasitären Erkrankungen wirksam sind; dies beinhaltet durch Gram-positive Mikroorganismen verursachte Atemwegsinfektionen und Mastitis.

Risikobewertung

Die Qualität, die Sicherheit bei den Zieltierarten, die Anwendersicherheit und das Umweltrisiko für die betroffenen Tierarzneimittel wurden in diesem Befassungsverfahren nicht untersucht.

Es wurde ein Risiko hinsichtlich der Dauer der zugelassenen Wartezeiten für Schafe (Fleisch und Schlachtnebenprodukte sowie Milch) identifiziert, die für einige Tierarzneimittel möglicherweise nicht ausreicht, damit die Tylosin-Rückstände bis zum Ende der Wartezeit in allen essbaren Geweben unter die zugelassenen MRL fallen; dies stellt ein Risiko für Verbraucher von Fleisch, Schlachtnebenprodukten und Milch von Schafen dar, die mit diesen Tierarzneimitteln behandelt werden.

Auf Grundlage einer proprietären Studie zum Abbau von Rückständen in Geweben von Schafen konnte eine Wartezeit für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von Schafen von 42 Tagen für 49 betroffene Tierarzneimittel abgeleitet werden. Die Datenextrapolation wurde basierend auf der Hilfsstoff-Zusammensetzung der betroffenen Tierarzneimittel durchgeführt.

Für Schafsmilch zeigen Daten aus der Literatur, dass der Abbau von Tylosin-Rückständen aus Schafsmilch schneller erfolgt als der Abbau aus Kuhmilch. Gemäß der CVMP-Richtlinie zu Anforderungen an Sicherheits- und Rückstandsdaten für pharmazeutische Tierarzneimittel, die für eine weniger bedeutende Anwendung und weniger verbreitete Tierart (Minor Use/Minor Species, MUMS) oder einen begrenzten Markt vorgesehen sind (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), wurde die Wartezeit für Milch von Rindern von 108 Stunden auch als die Wartezeit für Milch von Schafen ermittelt.

Für das Tierarzneimittel, das den Hilfsstoff Polyethylenglycol 400 enthält (Tilocen, Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: A. Nikolakopoulos S.A), stehen keine geeigneten Daten zum

Abbau von Rückständen zur Ermittlung einer Wartezeit für Fleisch, Schlachtnebenprodukte und Milch von Schafen zur Verfügung.

Risikomanagement oder Risikominderungsmaßnahmen

Zur Gewährleistung der Sicherheit der Verbraucher von Lebensmitteln und Lebensmittelprodukten, die von Tieren stammen, welche mit Tylosin enthaltenden Tierarzneimitteln behandelt wurden, hat die Europäische Kommission MRL für Tylosin in den essbaren Geweben von Schafen festgesetzt. Damit die von Tylosin stammenden Rückstände auf einen Wert unter den MRL abgebaut werden können, muss ein ausreichender Zeitraum zwischen Behandlung und Schlachtung eingeräumt werden.

Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass bei den 49 Benzylalkohol und Propylenglycol enthaltenden Tierarzneimitteln die Unterschiede bei den Konzentrationen nicht zu unterschiedlichen Raten der Absorption aus der Injektionsstelle führen werden. Da die Injektionsstelle jedoch das die Wartezeit bestimmende Gewebe ist, kann für das Polyethylenglycol 400 enthaltende Tierarzneimittel (Tilocen, Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: A. Nikolakopoulos S.A) angesichts der Auswirkungen dieses Hilfsstoffs auf die Viskosität des Tierarzneimittels eine abweichende Rate der Absorption von Rückständen aus der Injektionsstelle nicht ausgeschlossen werden. Daher ist eine Extrapolation nicht gerechtfertigt.

Von einem der am Verfahren beteiligten Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde eine CLP-konforme Studie zum Abbau von Rückständen vorgelegt, und obwohl eine Reihe von Mängeln beim Studiendesign festgestellt wurden, ermöglichten die Daten die Empfehlung einer 42-tägigen Wartezeit für Fleisch und Schlachtnebenprodukte für 49 der 50 betroffenen Tierarzneimittel, d. h. für Tierarzneimittel, die 50 mg/ml und 200 mg/ml Tylosin als Injektionslösung für die intramuskuläre Anwendung bei Schafen sowie Benzylalkohol und Propylenglycol als Hilfsstoffe enthalten.

Daten aus der Literatur legten nahe, dass der Abbau von Rückständen aus Milch von Schafen schneller erfolgt als bei Milch von Kühen. Milch von Schafen wird als Lebensmittelgut von geringer wirtschaftlicher Bedeutung angesehen, und gemäß der CVMP-Richtlinie zu Anforderungen an Sicherheits- und Rückstandsdaten für pharmazeutische Tierarzneimittel, die für eine weniger bedeutende Anwendung und weniger verbreitete Tierart (Minor Use/Minor Species, MUMS) oder einen begrenzten Markt vorgesehen sind (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), kann eine Extrapolation von Kuhmilch auf Schafsmilch erfolgen. Gemäß diesem Ansatz kann eine Wartezeit für Schafsmilch von 108 Stunden festgelegt werden.

Eine weitere Risikominderungsmaßnahme, nämlich die Beschränkung der maximalen Injektionsvolumina auf 2,5 ml für Schafe mit einem Gewicht von 50 kg oder weniger, wurde vom CVMP in Erwägung gezogen. Für Schafe über einem Körpergewicht von 50 kg empfiehlt der CVMP, dass die Dosis auf zwei Injektionsstellen aufgeteilt wird.

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Unter Berücksichtigung der Gründe für die Befassung und der verfügbaren Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass für 49 von 50 Tierarzneimitteln (all jene, die Benzylalkohol und Propylenglycol als Hilfsstoffe enthalten) die Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von behandelten Schafen auf 42 Tage zu ändern ist und dass die Wartezeit für Milch von behandelten Schafen auf 108 Stunden zu ändern ist, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Für diese 49 betroffenen Tierarzneimittel ist das allgemeine Nutzen-Risiko-Profil vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen an der Produktinformation (siehe Anhang III) weiterhin positiv.

Für das Tierarzneimittel Tilocen (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: A. Nikolakopoulos S.A), das Tylosin als Injektionslösung zur Anwendung bei der Zieltierart Schafe und außerdem Polyethylenglycol 400 enthält, waren keine Daten verfügbar, anhand derer angemessene

Wartezeiten hätten bestimmt werden können, welche gewährleisten könnten, dass die Rückstände 42 Tage nach der Behandlung unter den ermittelten MRL für Tylosin bei Schafen liegen.

Daher ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Tierarzneimittel Tilocen (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: A. Nikolakopoulos S.A), das Tylosin als Injektionslösung zur Anwendung bei der Zieltierart Schafe und außerdem Polyethylenglycol 400 enthält, mangels angemessener Daten zum Abbau von Rückständen bei Schafen zur Rechtfertigung einer Wartezeit von 42 Tagen für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von Schafen sowie von 108 Stunden für Schafsmilch, nicht positiv ist. Daher empfiehlt der Ausschuss für dieses Tierarzneimittel die Änderung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen, um alle Verweise auf die Zieltierart Schafe zu entfernen.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilagen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Basierend auf den vorgelegten Daten ist die Formulierung von 49 der betroffenen Tierarzneimittel sehr ähnlich. Bei diesen 49 Tierarzneimitteln sind die aufgeführten Hilfsstoffe Benzylalkohol und Propylenglycol sowie geringe Konzentrationen verschiedener pH-Einstellmittel. Man gelangt zu dem Schluss, dass die Unterschiede bei den Benzylalkohol- und Propylenglycol-Konzentrationen sowie bei den pH-Einstellmitteln keinen Einfluss auf die Absorption von Rückständen aus der Injektionsstelle haben. Nur bei einem betroffenen Tierarzneimittel (Tilocen, Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: A. Nikolakopoulos S.A) wird das Lösungsmittel Polyethylenglycol 400 anstelle von Propylenglycol verwendet. Da sich die Viskositäten von Propylenglycol und Polyethylenglycol 400 unterscheiden, können signifikante Auswirkungen auf die Absorption und den Abbau von Rückständen aus der Injektionsstelle und daher auf die Wartezeiten nicht ausgeschlossen werden.
- Es wurde eine GLP-konforme Rückstandsstudie vorgelegt, die mit Tylosin-Injektionslösung zur intramuskulären Anwendung bei Schafen durchgeführt wurde; basierend auf dieser Studie konnten Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von behandelten Schafen für 49 betroffene Tierarzneimittel ermittelt werden, also für jene Tierarzneimittel mit den Hilfsstoffen Benzylalkohol und Propylenglycol. Diese Wartezeit wurde, solange das Injektionsvolumen beschränkt war, als angemessen und sicher für den Verbraucher erachtet.
- Es wurden keine geeigneten Studien zum Abbau von Rückständen vorgelegt, deren Ergebnisse auf das betroffene Tierarzneimittel Tilocen (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: A. Nikolakopoulos S.A), das Tylosin als Injektionslösung zur Anwendung bei der Zieltierart Schafe und Polyethylenglycol 400 als Hilfsstoff enthält, hätten extrapoliert werden können.
- Milch von Schafen ist ein Lebensmittelgut von geringer wirtschaftlicher Bedeutung, und die Wartezeiten für Schafsmilch können von denen für Kuhmilch extrapoliert werden. Darüber hinaus zeigten öffentlich verfügbare Daten, dass die Rückstände in Schafsmilch schneller als in Kuhmilch abgebaut werden und 48 Stunden nach der letzten Behandlungsdosis nicht mehr nachgewiesen werden konnten.
- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenprodukte von behandelten Schafen geändert werden sollten, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten; dies gilt für alle betroffenen Tierarzneimittel, die in

Anhang I beschrieben sind, außer für Tilocen (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: A. Nikolakopoulos S.A);

- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Wartezeiten für Fleisch, Schlachtnebenprodukte und Milch von behandelten Schafen für Tilocen (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: A. Nikolakopoulos S.A), wie in Anhang I beschrieben, nicht ermittelt werden können.

Der CVMP die empfahl Änderungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Tylosin enthaltenden Tierarzneimitteln, die als Injektionslösungen zur intramuskulären Anwendung bei Schafen dargereicht werden, um die Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilagen in Übereinstimmung mit den in Anhang III empfohlenen Änderungen der Produktinformation zu ändern.

Anhang III

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

A. Für Tilocen, das in Anhang I aufgeführt ist (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: Nikolakopoulos S.A)

Alle Verweise auf die Zieltierart „Schafe“ sind aus der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage zu streichen.

B. Für alle anderen in Anhang I aufgeführten Tierarzneimittel

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Für Schafe über einem Körpergewicht von 50 kg ist das Injektionsvolumen auf zwei Injektionsstellen aufzuteilen (maximal 2,5 ml Injektionsvolumen pro Injektionsstelle).

4.11 Wartezeit(en)

Schafe:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte: 42 Tage.

Milch: 108 Stunden.

Etikettierung

8. WARTEZEIT

Schafe:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte: 42 Tage.

Milch: 108 Stunden.

Packungsbeilage

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

Für Schafe über einem Körpergewicht von 50 kg ist das Injektionsvolumen auf zwei Injektionsstellen aufzuteilen (maximal 2,5 ml Injektionsvolumen pro Injektionsstelle).

10. WARTEZEIT

Schafe:

Fleisch und Schlachtnebenprodukte: 42 Tage.

Milch: 108 Stunden.