

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan hakijoista / haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Itävalta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Itävalta	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Itävalta	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, vasikka, lammas, vuohi, sika, koira	Lihakseen
Belgia	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen
Belgia	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Bulgaria	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Kroatia	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Kypros	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Tanska	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Tanska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Tanska	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Viro	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Suomi	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Ranska	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Ranska	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Ranska	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Ranska	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Ranska	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Saksa	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Saksa	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Saksa	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Saksa	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	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen
Kreikka	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Unkari	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Unkari	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Unkari	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Irlanti	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen
Irlanti	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Irlanti	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Irlanti	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen
Italia	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika, koira	Lihakseen
Italia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Italia	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Italia	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Latvia	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Alankomaat	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen
Puola	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Puola	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Puola	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Puola	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Portugali	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Portugali	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Portugali	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Portugali	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Ld ^a R. Cesário Verde, 5 - piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 Queijas Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Romania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Romania	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen
Slovakia	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Slovakia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen
Slovenia	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Espanja	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Espanja	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	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Espanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Espanja	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Lammas Vuohi Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Ruotsi	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)
Yhdistynyt kuningaskunta	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Nimi	INN	Lääkemuoto	Vahvuus	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Yhdistynyt kuningaskunta	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta, sika	Lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta	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	Tylosiini	Injektioneste, liuos	200,000 IU/ml	Nauta Sika	Lihakseen Hitaasti laskimoon (naudat)

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteen muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee tylosiinia sisältäviä, parenteraalisesti annettavia eläinlääkevalmisteita, jotka on tarkoitettu *Mycoplasma* spp:n aiheuttamaan lehmien utaretulehduksen hoitoon (ks. liite I)

1. Johdanto

Tylosiini on makrolidiantibiootti, jota tuottaa *Streptomyces fradiae* -bakteeri. Se vaikuttaa pääasiassa grampositiivisiin bakteereihin ja mykoplasmoihin. Se ei tehoa *Enterobacteriaceae*-bakteereihin. Tylosiinia sekä sen fosfaatti- ja tartraattisuoloja käytetään eläinlääketieteessä sellaisten sairauksien hoitoon, jotka ovat niille herkkien organismien aiheuttamia. Sitä voidaan antaa suun kautta tai parenteraalisesti. Makrolidit on luokiteltu kriittisen tärkeiksi mikrobilääkkeiksi sekä ihmis- että eläinlääketieteessä, mutta tylosiinia ei kuitenkaan käytetä ihmislääketieteessä.

Suomi totesi, että on olemassa sellaisia tylosiinia sisältäviä eläinlääkevalmisteita, joita annetaan parenteraalisesti ja jotka on tarkoitettu *Mycoplasma* spp:n (tai *Mycoplasma bovis* -bakteerin) aiheuttaman lehmien utaretulehduksen hoitoon ja joille on myönnetty myyntilupa tai joiden myyntilupahakemusmenettely on vireillä Euroopan unionissa.

M. bovis -bakteerin aiheuttama utaretulehdus eroaa monin tavoin infektioista, jotka aiheuttaa valtaosa yleisimmistä utaretulehduksen patogeeneistä (kuten *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Usein infektio kohdistuu useampaan kuin yhteen utareneljännekseen, ja lehmän maidontuotanto vähenee selvästi. Tämä patogeeni on erittäin tarttuva, ja se aiheuttaa mittavia taloudellisia tappioita.

Suomen mukaan tämänhetkinen tieteellinen kirjallisuus ei tue käyttöaihetta ”*Mycoplasma bovis*ksen aiheuttama lehmien utaretulehdus”, vaan sen sijaan kirjallisuudessa todetaan laajalti, ettei mykoplasman aiheuttaman lehmien utaretulehduksen hoitoon ole mikrobilääkevaihtoehtoja.

Suomi katsoi, että mykoplasman aiheuttaman utaretulehduksen tehon hoito tylosiinilla aiheuttaa sekä eläinten että ihmisten terveyteen kohdistuvia vakavia huolenaiheita, koska se viivästyttää asianmukaisen diagnoosin tekemistä, mahdollistaa patogeenin leviämisen muihin lemmiin, hankaloittaa tehokkaita / varovaisuuteen perustuvia hallintatoimia ja lisää mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskiä mikrobilääkkeiden tarpeettoman käytön takia.

Tämän vuoksi Suomi aloitti 22. kesäkuuta 2016 direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn niiden tylosiinia sisältävien eläinlääkevalmisteiden osalta, joita annetaan parenteraalisesti ja jotka on tarkoitettu *Mycoplasma* spp:n aiheuttaman lehmien utaretulehduksen hoitoon. Eläinlääkekomiteaa (CVMP) pyydettiin arvioimaan käytettävissä olevat tiedot ja tämänhetkinen tieteellinen tietämys ja antamaan lausuntonsa siitä, olisiko käyttöaihe ”*Mycoplasma* spp:n aiheuttama lehmien utaretulehdus” hyväksyttävä tai säilytettävä, olisiko sitä muutettava tai olisiko se poistettava edellä mainittujen lääkevalmisteiden valmistetiedoista.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Tylosiinin käyttöä eläinlääkkeenä on käsitelty eläinlääkekomitean makrolidien, linkosamidien ja streptogramiinien käyttöä tuotantoeläimillä Euroopan unionissa sekä resistenssin kehittymistä ja sen vaikutusta ihmisten ja eläinten terveyteen koskevassa asiakirjassa (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Komitea katsoi, että käyttöaiheet olisi ensisijaisesti rajattava niihin, joissa tylosiinin teho on osoitettu, ja yleisiä käyttöaiheita ilman vankkoja klinisiä perusteita on

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

maitonäytteistä 43 prosentissa (433/1008) ei kasvanut mykoplasmaa. Kirjoittajat totesivat, että virheellisen diagnoosin riski kasvaa, jos useampia maitonäytteitä ei testata. Negatiivinen viljelytulos hoidon jälkeen on aiemmin voitu tulkita virheellisesti bakteriologisesti puhtaaksi, kun taas nykyään tiedetään, että se on pikemminkin vain infektion ominaisuus.

Jasper oli myös yksi ensimmäisistä tutkijoista, jotka kyseenalaistivat mikrobilääkkeiden tehon mykoplasman aiheuttaman utaretulehduksen hoidossa. Hän raportoi testanneensa eri mikrobilääkkeitä, myös tylosiinia. Tarkempia tietoja hoitokokeiluista on vähän, mutta Jasper kuitenkin kuvasi tuloksia epäselviksi. Niiden lehmien määrä, joiden todettiin olevan *M. bovis* -positiivisia viiden päivän tylosiinihoidon (3 g/lehmä päivässä lihakseen) jälkeen, oli jopa 53 prosenttia (8/15) (Jasper (1977)). Tämä annos (3 g/lehmä päivässä lihakseen) on sen annosvälin rajoissa, joka on Euroopassa laajalti hyväksytty (4–10 mg/kg päivässä lihakseen).

Perusteellisessa kirjallisuushaussa, jonka tarkoituksena oli löytää uutta tietoa tylosiinin tehosta mykoplasman aiheuttaman utaretulehduksen hoidossa, ei löydetty alkuperäisiä tutkimuksia. Sen sijaan on julkaistu useita kattavia katsausartikkeleita, joissa käsitellään mykoplasman aiheuttamaa utaretulehdusta (Pfützner ja Sachse (1996)⁴, Nicholas ja Ayling (2003)⁵, Gonzalez ja Wilson (2003)⁶, Maunsell ja muut (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas ja muut (2016)⁹). Näissä katsauksissa jaettu yhteinen näkemys on, että mykoplasman aiheuttama utaretulehdus ei ole hoidettavissa mikrobilääkkeillä tai että ne eivät tehoa siihen ja että infektoituneiden eläinten löytäminen on keskeistä, jotta patogeenin leviäminen laumassa voidaan estää.

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Tämän lausuntomenettelyn tarkoituksena oli arvioida käytettävissä olevat tiedot ja nykyinen tieteellinen tietämys niiden parenteraalisesti annettavien tylosiinivalmisteiden tehosta, jotka on hyväksytty *Mycoplasma* spp:n aiheuttaman lehmien utaretulehduksen hoitoon.

Hyödyn arviointi

Hakijat / myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet käyttöaihetta tukevia prekliinisiä tai kliinisiä tietoja, eikä tylosiinin käytöstä ole havaittu hyötyjä *Mycoplasma* spp:n aiheuttaman utaretulehduksen hoidossa. Nämä eläinlääkevalmisteet on hyväksytty myös monien muiden sairauksien, kuten hengitystie- ja maha-suolikanavan infektioiden, hoitoon, mutta ne eivät kuulu tämän lausuntomenettelyn laajuuteen.

Riskinarviointi

Tylosiini kuuluu makrolideihin, jotka on luokiteltu kriittisen tärkeiksi mikrobilääkkeiksi sekä ihmis- että eläinlääketieteessä. On yleisesti tiedossa, että mikrobilääkkeiden käyttö kokonaisuutena lisää mikrobilääkeresistenssin riskiä, ja jotta voidaan minimoida riski resistenssin siirtymisestä laajalti ihmisiin ja eläimiin, kaikkea tarpeetonta käyttöä on vältettävä huolellisesti.

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

M. bovis on erittäin tarttuva ja helposti leviävä utarepatogeeni. Se on suuri ongelma maidontuotannossa ja eläinten hyvinvoinnille infektoituneissa laumoissa, ja se aiheuttaa mittavia taloudellisia tappioita. Utaretulehduksen lisäksi *Mycoplasma* spp. aiheuttaa hengitystieinfektioita, niveltulehduksia ja välikorvatulehduksia sekä nuorilla että vanhoilla nautaeläimillä. *Mycoplasma* spp:n aiheuttaman utaretulehduksen tehon hoito tylosiinilla viivästyttää oikeaa diagnoosia, hankaloittaa tehokkaiden hallintatoimien toteuttamista ja mahdollistaa patogeenin leviämisen lauman toisiin eläimiin. Tämä vaarantaa eläinten terveyden ja hyvinvoinnin sekä lisää mikrobilääkehoidon tarvetta ja mikrobilääkeresistenssin kehittymistä.

Tehon puutteen valvonta on osa eläinlääkevalvontajärjestelmää. On kuitenkin vaikeaa tai jopa mahdotonta arvioida tylosiinin tehon varsinaista puuttumista *Mycoplasma* spp:n aiheuttaman lehmien utaretulehduksen hoidossa yksinomaan lääkevalvontatietojen perusteella, koska on erittäin todennäköistä, että tällaisia mikrobilääkkeiden haittavaikutuksia ilmoitetaan hyvin harvoin.

Riskinhallinta- ja riskinpientämistoimet

Komitea katsoi, että kaikki viittaukset käyttöaiheisiin "*Mycoplasma* spp:n aiheuttama lehmien utaretulehdus" tai "*Mycoplasma bovis*in aiheuttama lehmien utaretulehdus" on poistettava parenteraalisesti annettavien tylosiinien sisältävien eläinlääkkeiden valmistetiedoista.

Koska edellä mainitut käyttöaiheet ovat olleet näiden eläinlääkkeiden valmistetiedoissa monta vuotta, komitea katsoi, että käyttöaiheen poistamisesta on tiedotettava, joten valmistetietoihin on lisättävä seuraava varoituslause: "*Tehoa koskevat tiedot eivät tue tylosiinin käyttöä Mycoplasma spp:n aiheuttaman lehmien utaretulehduksen hoidossa.*".

Hyöty-riskisuhteen arviointi ja johtopäätökset

Käytettävissä olevien tietojen perusteella komitea katsoi, että *Mycoplasma* spp:n aiheuttaman lehmien utaretulehduksen hoito tylosiinia sisältävillä, parenteraalisesti annettavilla eläinlääkevalmisteilla ei ole tehokasta. Lisäksi komitea totesi, että tehon mikrobilääkehoito tylosiinilla viivästyttää oikean diagnoosin tekemistä, hankaloittaa tehokkaita hallintatoimia ja mahdollistaa patogeenin leviämisen. Tämä vaarantaa eläinten hyvinvoinnin, aiheuttaa mittavia taloudellisia tappioita ja suurentaa mikrobilääkkeiden käytön ja resistenssin kehittymisen riskiä.

Kun käyttöaiheet "Mycoplasma spp:n aiheuttama lehmien utaretulehdus" tai "Mycoplasma bovisin aiheuttama lehmien utaretulehdus" poistetaan parenteraalisten tylosiinivalmisteiden käyttöaiheista, komitea katsoo, että näiden valmisteiden hyöty-riskisuhdetta voidaan edelleen pitää suotuisana.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Prekliinisten tai kliinisten tietojen puuttuessa ja nykyisen tieteellisen tietämyksen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että *Mycoplasma* spp:n aiheuttaman lehmien utaretulehduksen hoito tylosiinia sisältävillä, parenteraalisesti annettavilla eläinlääkevalmisteilla ei ole tehokasta.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että *Mycoplasma* spp:n aiheuttaman lehmien utaretulehduksen tehon mikrobilääkehoito tylosiinilla viivästyttää oikean diagnoosin tekemistä, hankaloittaa tehokkaita hallintatoimia ja mahdollistaa patogeenin leviämisen. Tämä vaarantaa eläinten terveyden ja hyvinvoinnin, aiheuttaa mittavia taloudellisia tappioita ja lisää mikrobilääkeresistenssiä mikrobilääkehoidon tarpeen lisääntymisen vuoksi. Näin ollen eläinlääkekomitea päätti, ettei käyttöaiheita "*Mycoplasma* spp:n aiheuttama lehmien utaretulehdus" tai "*Mycoplasma bovis*in aiheuttama lehmien utaretulehdus" voida enää säilyttää valmistetiedoissa.

Eläinlääkekomitea suosittelee, että kaikkien tylosiinia sisältävien eläinlääkevalmisteiden, joita annetaan parenteraalisesti ja jotka on tarkoitettu *Mycoplasma* spp:n aiheuttaman lehmien utaretulehduksen hoitoon (ks. liite I), myyntilupia muutetaan, ja että valmisteyhteenvedoihin, myyntipäälysmerkintöihin ja pakkausselosteisiin tehdään suositellut valmistetietojen muutokset, jotka on esitetty liitteessä III. Tätä käyttöaihetta ei saa myöskään hyväksyä vireillä olevissa myyntilupahakemuksissa (ks. liite I).

Liite III

Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Valmisteyhteenveto

4.2 Käyttöaihe(et)

Poistetaan tarvittaessa käyttöaihe "*Mycoplasma* spp:n aiheuttama lehmien utaretulehdus". Jos jonkin valmisteen käyttöaiheissa utaretulehduksen aiheuttajaksi täsmennetään *Mycoplasma bovis*, myös tämä käyttöaihe on poistettava.

[Kaikkiin valmisteisiin lisätään seuraava teksti:](#)

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Tehoa koskevat tiedot eivät tue tylosiin käyttöä *Mycoplasma* spp:n aiheuttaman lehmien utaretulehduksen hoidossa.

4.9 Annostus ja antotapa

Poistetaan tarvittaessa kaikki annostussuositukset, jotka liittyvät käyttöaiheeseen "*Mycoplasma* spp:n aiheuttama lehmien utaretulehdus". Jos jonkin valmisteen käyttöaiheissa utaretulehduksen aiheuttajaksi täsmennetään *Mycoplasma bovis*, myös siihen liittyvä annostussuositus on poistettava.

5.1 Farmakodynamiikka

Poistetaan tarvittaessa kaikki viittaukset käyttöaiheeseen "*Mycoplasma* spp:n tai *Mycoplasma* boviksen aiheuttama lehmien utaretulehdus".

Myyntipäällysmarkinnat:

Poistetaan tarvittaessa kaikki viittaukset käyttöaiheeseen "*Mycoplasma* spp:n tai *Mycoplasma* boviksen aiheuttama lehmien utaretulehdus".

Pakkausseloste:

4. KÄYTTÖAIHE(ET)

Poistetaan tarvittaessa käyttöaihe "*Mycoplasma* spp:n aiheuttama lehmien utaretulehdus". Jos jonkin valmisteen käyttöaiheissa utaretulehduksen aiheuttajaksi täsmennetään *Mycoplasma bovis*, myös tämä käyttöaihe on poistettava.

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Poistetaan tarvittaessa kaikki annostussuositukset, jotka liittyvät käyttöaiheeseen "*Mycoplasma* spp:n aiheuttama lehmien utaretulehdus". Jos jonkin valmisteen käyttöaiheissa utaretulehduksen aiheuttajaksi täsmennetään *Mycoplasma bovis*, myös siihen liittyvä annostussuositus on poistettava.

[Kaikkiin valmisteisiin lisätään seuraava teksti:](#)

12. ERITYISVAROITUKSET

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Tehoa koskevat tiedot eivät tue tylosiin käyttöä *Mycoplasma* spp:n aiheuttaman lehmien utaretulehduksen hoidossa.