

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van de diergeneesmiddelen, diersoorten, toedieningswegen en aanvragers/houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Oostenrijk	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Oostenrijk	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Oostenrijk	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Kalveren Schapen Geiten Varkens Honden	IM
België	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM
België	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Bulgarije	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Kroatië	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Cyprus	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Denemarken	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Denemarken	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Denemarken	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Estland	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Finland	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Frankrijk	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Frankrijk	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Frankrijk	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Frankrijk	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Frankrijk	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Duitsland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Duitsland	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Duitsland	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Duitsland	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	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM
Griekenland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Hongarije	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Hongarije	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Hongarije	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Ierland	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM
Ierland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Ierland	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Ierland	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM
Italië	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Italië	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens Honden	IM
Italië	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Italië	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM
Italië	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Letland	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Nederland	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Polen	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Polen	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Portugal	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
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	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM
Roemenië	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Roemenië	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM
Slowakije	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Slowakije	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM
Slovenië	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Spanje	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Spanje	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	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Spanje	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Spanje	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Schapen Geiten Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Zweden	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)
Verenigd Koninkrijk	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Toedieningsweg
Verenigd Koninkrijk	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM
Verenigd Koninkrijk	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	Tylosine	Oplossing voor injectie	200,000 IU/ml	Rundvee Varkens	IM IV (langzaam) (rundvee)

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van tylosine-bevattende diergeneesmiddelen die parenteraal worden toegediend en bedoeld zijn voor de behandeling van mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. (zie bijlage I)

1. Inleiding

Tylosine is een macrolide-antibioticum dat wordt geproduceerd door *Streptomyces fradiae*. Het middel is voornamelijk werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën en mycoplasma's. Het werkt niet tegen *Enterobacteriaceae*. Tylosine en de fosfaat- en tartraatzouten ervan worden gebruikt in diergeneesmiddelen voor de behandeling van aandoeningen die worden veroorzaakt door daarvoor gevoelige organismen. Het kan worden toegediend via orale of parenterale weg. Macroliden zijn geklasseerd als uitermate belangrijke antimicrobiële middelen in zowel de menselijke geneeskunde als de diergeneeskunde. Tylosine is echter geen geneesmiddel voor menselijk gebruik.

Finland merkte op dat er tylosine-bevattende diergeneesmiddelen zijn die parenteraal worden toegediend en bedoeld zijn voor de behandeling van mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. (of *Mycoplasma bovis*) die momenteel zijn goedgekeurd of in afwachting van goedkeuring zijn in de Europese Unie.

Mastitis veroorzaakt door *M. bovis* verschilt in meerdere opzichten van infecties die worden veroorzaakt door het merendeel van de vaker voorkomende mastitispathogenen (bijv. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Vaak is meer dan één kwartier aangedaan en is er sprake van een duidelijke daling van de melkproductie. Het pathogeen is zeer besmettelijk en leidt tot zware economische verliezen.

Finland merkte op dat er in de huidige wetenschappelijke literatuur geen ondersteuning is voor de indicatie 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma bovis*'. Wel wordt algemeen gesteld dat er geen antimicrobiële behandelmogelijkheden zijn voor mastitis bij rundvee veroorzaakt door mycoplasma.

Finland was van oordeel dat ineffectieve behandeling van mycoplasma-mastitis met tylosine een ernstig probleem vormt voor de gezondheid van mens en dier aangezien het de juiste diagnose vertraagt, verspreiding van het pathogeen naar andere koeien mogelijk maakt, efficiënte/verstandige beheersmaatregelen belemmert en een verhoogd risico geeft op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie als gevolg van onnodig gebruik van antimicrobiële middelen.

Op 22 juni 2016 heeft Finland daarom een verwijzingsprocedure uit hoofde van artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG in gang gezet voor tylosine-bevattende diergeneesmiddelen die parenteraal worden toegediend en bedoeld zijn voor de behandeling van mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. Het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) werd verzocht de beschikbare gegevens en de huidige wetenschappelijke kennis te beoordelen en advies te geven over de vraag of de indicatie 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp.' moet worden verleend, gehandhaafd, gewijzigd of verwijderd uit de productinformatie van de bovengenoemde producten.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Het gebruik van tylosine als diergeneesmiddel is besproken in de discussienota van het CVMP inzake het gebruik van macroliden, lincosamiden en streptograminen (MLS) bij voedselproducerende dieren in

de Europese Unie: ontwikkeling van resistentie en gevolgen voor de gezondheid van mens en dier (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Het Comité concludeerde dat indicaties voor gebruik bij voorkeur beperkt moeten zijn tot die met bewezen werkzaamheid en dat algemene indicaties zonder een solide klinische basis moeten worden vermeden. In geval van oude producten waarbij de gegevens summier zijn, moeten de indicaties waar nodig worden beoordeeld en herzien op basis van de huidige wetenschappelijke kennis.

Bij deze procedure legde geen van de betrokken aanvragers/vergunninghouders gegevens over ter ondersteuning van het gebruik van parenteraal toegediend tylosine bij de behandeling van mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. De vergunninghouder voor het referentiegeneesmiddel 'Tylan 200 mg/ml', Elanco Animal Health, was het eens met de opgeworpen bedenkingen en concludeerde dat er een gebrek is aan betrouwbare preklinische en klinische gegevens ter ondersteuning van de desbetreffende indicatie. Deze vergunninghouder stelde daarom voor *Mycoplasma* spp. te verwijderen uit de indicaties mastitis bij rundvee voor de desbetreffende tylosine-bevattende injecteerbare producten in de Europese Unie.

Mycoplasma spp. veroorzaakt wereldwijd diverse infecties, waaronder luchtwegaandoeningen, otitis media, artritis en mastitis bij rundvee. Het belangrijkste pathogeen van de geslachten is *Mycoplasma bovis*, dat voor het eerst in de jaren 60 in de VS werd geïsoleerd uit mastitis bij rundvee. Sindsdien heeft het zich wereldwijd onder rundvee verspreid en staat het erom bekend bij de getroffen kuddes tot zware economische verliezen te leiden.

Mastitis veroorzaakt door *M. bovis* verschilt in meerdere opzichten van infecties veroorzaakt door het merendeel van de vaker voorkomende mastitispathogenen (bijv. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). *M. bovis* is een zeer besmettelijk uierpathogeen dat kenmerkend mastitis veroorzaakt dat verschillende kwartieren treft aangezien het in staat is zich hematologisch te verspreiden. De klinische verschijnselen variëren maar het melkverlies is doorgaans aanzienlijk. Besmette koeien kunnen uitwendig normaal blijven met weinig klinische verschijnselen, zelfs in ernstige gevallen. Getroffen melk kan normaal lijken, maar kan ook etterig zijn en/of er kunnen abnormale en verkleurde afscheidingen in aanwezig zijn. Naast de verspreiding naar andere kwartieren is hematologische verspreiding van mycoplasma naar andere delen van het lichaam, bijv. gewrichten, luchtwegen en oren, mogelijk. *Mycoplasma* wordt ook gemakkelijk verspreid via besmette melk of melkapparatuur; onopgemerkte of inefficiënt behandelde mastitis bij een koe kan zodoende uiteindelijk leiden tot meerdere infecties bij dieren van verschillende leeftijden.

Mycoplasma's groeien niet op conventionele media, wat de diagnose bemoeilijkt. Er is een speciaal medium en een speciale atmosfeer nodig en de incubatietijd is lang (7-10 dagen). Om dezelfde redenen zijn gevoeligheidstests van *Mycoplasma* spp. moeilijk. Toen tylosine voor het eerst werd goedgekeurd voor diergeneeskundig gebruik waren er geen internationaal overeengekomen methoden voor gevoeligheidstests beschikbaar en dat is ook tot op heden niet het geval.

Met huidige technologieën zoals de polymerase-kettingreactie (PCR) kan *M. bovis* aanzienlijk sneller worden geïdentificeerd. De testtijd is verkort tot uren in plaats van bijna twee weken die voor de conventionele kweek nodig waren. Door screening van tankmelk kan besmetting in de kudde worden gedetecteerd, waarna door samengevoegde en/of afzonderlijke bemonstering de dragerdieren en nieuwe infecties verder worden opgespoord.

Ondanks de verbeterde diagnostische technieken blijft het bij de diagnose van mycoplasma-mastitis (en bij de beoordeling of de antimicrobiële behandeling succesvol is geweest) een belangrijk probleem

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

dat het pathogeen intermitterend (met tussenpozen) in de melk van besmette koeien kan worden uitgescheiden.

In 1977 beschreef Jasper ² de natuurlijke verdwijning van de ziekte als onvoorspelbaar en erkende hij het gevaar van koeien met intermitterende uitscheiding. Deze bevindingen zijn sindsdien onderzocht. In het onderzoek door Biddle *et al.*, 2003³ werden gedurende 28 dagen dagelijks melkmonsters verzameld van tien met *Mycoplasma* spp. besmette melkkoeien, die direct werden uitgeplaat op mycoplasma-agar ter beoordeling van uitscheidingspatronen. Bij 29% van de samengestelde monsters (81/280) en 43% van de melkmonsters van afzonderlijke kwartieren (433/1008) trad geen groei van *Mycoplasma* op. De auteurs concludeerden dat het risico op een verkeerde diagnose hoger is als samengestelde melkmonsters niet worden getest. Een negatief kweekresultaat na behandeling kon voorheen foutief worden geïnterpreteerd als bacteriologische genezing, terwijl momenteel bekend is dat dit slechts een kenmerk van de infectie is.

Jasper was ook een van de eersten die de werkzaamheid van antimicrobiële middelen bij de behandeling van mycoplasma-mastitis in twijfel trok. Hij berichtte over testen van verscheidene antimicrobiële middelen, waaronder tylosine. Details van de behandelingsexperimenten zijn schaars, maar over het geheel genomen beschreef hij de resultaten als onbevredigend. Het deel van de koeien dat na vijf dagen behandeling met tylosine (3 g/koe/dag i.m.) positief werd getest op *M. bovis* was maar liefst 53% (8/15) (Jasper (1977)). De dosis van 3 g/koe/dag ligt binnen het dosisbereik dat in Europa algemeen is goedgekeurd, d.w.z. 4-10 mg/kg/dag i.m.

Uit een grondig literatuuronderzoek gericht op het vinden van nieuwe gegevens over de werkzaamheid van tylosine bij de behandeling van mycoplasma-mastitis kwamen geen oorspronkelijke onderzoeken naar voren. Wel zijn verschillende uitgebreide overzichtsuitikelen over mycoplasma-mastitis gepubliceerd (Pfützner en Sachse (1996)⁴, Nicholas en Ayling (2003)⁵, Gonzalez en Wilson (2003)⁶, Maunsell *et al.* (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas *et al.* (2016)⁹). De gemeenschappelijke visie van deze overzichtsuitikelen is dat mycoplasma-mastitis niet te behandelen is of niet reageert op antimicrobiële behandeling en dat snelle identificatie van besmette dieren van cruciaal belang is om de verspreiding van het pathogeen in de kudde te voorkomen.

3. Baten / risicobeoordeling

Inleiding

De verwijzingsprocedure had tot doel de beschikbare gegevens en de huidige wetenschappelijke kennis met betrekking tot de werkzaamheid van parenteraal toegediende tylosineformuleringen die zijn goedgekeurd voor de behandeling van mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. te beoordelen.

Beoordeling van de voordelen

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

Er werden geen preklinische of preklinische gegevens ter ondersteuning van de indicatie overgelegd door de aanvragers/vergunninghouders en er zijn geen voordelen van het gebruik van tylosine bij de behandeling van mastitis veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. vastgesteld. Deze diergeneesmiddelen zijn ook geïndiceerd voor de behandeling van verschillende andere ziekten, waaronder luchtweg- en maag-darminfecties, maar deze indicaties vallen buiten het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure.

Risicobeoordeling

Tylosine behoort tot de macroliden die zijn geklasseerd als uitermate belangrijke antimicrobiële middelen in zowel de diergeneeskunde als de menselijke geneeskunde. Het is algemeen aanvaard dat al het gebruik van antimicrobiële middelen het risico op antimicrobiële resistentie verhoogt. Om het risico dat deze resistentie op de mens en dieren wordt overgedragen tot een minimum te beperken moet daarom elk onnodig gebruik zorgvuldig worden vermeden.

M. bovis is een zeer besmettelijk uierpathogeen dat zich gemakkelijk verspreidt. Het is een groot probleem voor de melkproductie en het dierenwelzijn in de getroffen kuddes, en leidt tot zware economische verliezen. Naast mastitis veroorzaakt *Mycoplasma* spp. luchtweginfecties, artritis en otitis (media), bij zowel jong als oud rundvee. Inefficiënte behandeling van mastitis veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. met tylosine vertraagt de juiste diagnose, belemmert efficiënte beheersmaatregelen en maakt verspreiding van het pathogeen naar andere dieren van de kudde mogelijk, waardoor de gezondheid en het welzijn van dieren gevaar lopen, met daarnaast een grotere behoefte aan antimicrobiële behandeling en de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie.

Monitoren van het gebrek aan werkzaamheid maakt deel uit van het diergeneesmiddelenbewakingssysteem. Het is echter moeilijk, zo niet onmogelijk, om de echte mate van gebrek aan werkzaamheid van tylosine bij de behandeling van 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp.' te beoordelen uitsluitend op grond van de gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking aangezien het zeer waarschijnlijk is dat dergelijke bijwerkingen voor antimicrobiële middelen zeer zelden worden gemeld.

Risicobeheer of risicobeperkende maatregelen

Het Comité was van oordeel dat alle verwijzingen naar de indicaties 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp.' of 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma bovis*' moeten worden verwijderd uit de productinformatie voor tylosine-bevattende diergeneesmiddelen die parenteraal worden toegediend.

Aangezien de bovengenoemde indicaties al vele jaren in de productinformatie van deze diergeneesmiddelen zijn opgenomen, was het Comité van oordeel dat er informatie moet worden gegeven over de verwijdering van de indicatie, en dus moet de volgende waarschuwingszin aan de productinformatie worden toegevoegd: '*Het gebruik van tylosine voor de behandeling van mastitis bij rundvee veroorzaakt door Mycoplasma spp. wordt niet ondersteund door de werkzaamheidsgegevens*'

Beoordeling van en conclusie over de baten / risicoverhouding

Op basis van de beschikbare gegevens was het Comité van oordeel dat de behandeling van mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. met tylosine-bevattende diergeneesmiddelen die parenteraal worden toegediend niet effectief is. Verder concludeerde het Comité dat inefficiënte antimicrobiële behandeling met tylosine de juiste diagnose vertraagt, efficiënte beheersmaatregelen belemmert en de verspreiding van het pathogeen mogelijk maakt, waardoor het dierenwelzijn gevaar loopt, wat leidt tot zware economische verliezen en een risico op een toename van het gebruik van antimicrobiële middelen en resistentie.

Op voorwaarde dat de indicaties 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp.' of 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma bovis*' worden verwijderd uit de indicatie van parenterale tylosine-bevattende producten was het Comité van oordeel dat de baten/risicoverhouding van deze producten nog steeds kan worden beschouwd als positief.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende hetgeen volgt:

- bij het ontbreken van preklinische of preklinische gegevens en in het licht van de huidige wetenschappelijke kennis was het CVMP van oordeel dat de behandeling van mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. met tylosine-bevattende diergeneesmiddelen die parenteraal worden toegediend niet effectief is;
- het CVMP was van oordeel dat inefficiënte antimicrobiële behandeling van mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. met tylosine de juiste diagnose vertraagt, efficiënte beheersmaatregelen belemmert en verspreiding van het pathogeen mogelijk maakt, waardoor de gezondheid en het welzijn van dieren gevaar lopen, wat leidt tot zware economische verliezen en het risico op antimicrobiële resistentie verhoogt als gevolg van een grotere behoefte aan antimicrobiële behandeling. Het CVMP concludeerde daarom dat de indicaties 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp.' of 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma bovis*' niet langer kunnen worden gehandhaafd;

heeft het CVMP de wijziging aanbevolen van de handelsvergunningen voor tylosine-bevattende diergeneesmiddelen die parenteraal worden toegediend en bedoeld zijn voor de behandeling van mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. (zie bijlage I) met het oog op de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter overeenkomstig de aanbevolen veranderingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III. Bovendien mag deze indicatie niet worden verleend voor de hangende aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen (zie bijlage I).

Bijlage III

Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Samenvatting van de productkenmerken

4.2 Indicatie(s) voor gebruik

Verwijder waar van toepassing de indicatie 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp.'. In het geval dat in de indicatie voor een bepaald product het mastitispathogeen wordt gespecificeerd als *Mycoplasma bovis*, moet de indicatie ook worden verwijderd.

Voeg aan alle producten het volgende toe:

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Het gebruik van tylosine voor de behandeling van mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. wordt niet ondersteund door de werkzaamheidsgegevens.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Verwijder waar van toepassing alle specifieke doseringsaanbevelingen met betrekking tot 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp.'. In het geval dat in de indicatie voor een bepaald product het mastitispathogeen wordt gespecificeerd als *Mycoplasma bovis*, moet de doseringsinstructie ook worden verwijderd.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Verwijder waar van toepassing alle verwijzingen naar 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. of *Mycoplasma bovis*'.

Etikettering:

Verwijder waar van toepassing alle verwijzingen naar 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. of *Mycoplasma bovis*'.

Bijsluiter:

4. INDICATIE(S)

Verwijder waar van toepassing de indicatie 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp.'. In het geval dat in de indicatie voor een bepaald product het mastitispathogeen wordt gespecificeerd als *Mycoplasma bovis*, moet de indicatie ook worden verwijderd.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK

Verwijder waar van toepassing alle specifieke doseringsaanbevelingen met betrekking tot 'mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp.'. In het geval dat in de indicatie voor een bepaald product het mastitispathogeen wordt gespecificeerd als *Mycoplasma bovis*, moet de doseringsinstructie ook worden verwijderd.

Voeg aan alle producten het volgende toe:

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Het gebruik van tylosine voor de behandeling van mastitis bij rundvee veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. wordt niet ondersteund door de werkzaamheidsgegevens.