

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkten van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningswegen en aanvragers/houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Oostenrijk	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Oostenrijk	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Oostenrijk	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Tylan 200 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosine- base	200 mg/ml	oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Oostenrijk	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Oostenrijk	Vetoquinol Österreich GmbH Gußhausstraße 14/5 1040 Vienna Austria	Tylucyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
België	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
België	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
België	Eli Lilly Benelux NV Division Elanco Animal Health Markiesstraat 1 B-1000 Brussel Belgium	Tylan 200	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
België	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
België	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Bulgarije	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	PHARMASIN 50 solution for injection	Tylosine-base	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Bulgarije	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -50 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tylosine-base	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Bulgarije	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Bulgarije	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Bulgarije	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Bulgarije	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pighs	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Kroatië	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet, 200 mg/ml, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Kroatië	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl, 200 mg/mL, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Cyprus	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilosin 200 mg/ml Solution for Injection for pigs	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Cyprus	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και χοίρους	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Tsjechië	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet, 200mg/ml, Injekční roztok pro skot a prasata	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Tsjechië	Vétoquinol s. r. o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	Tylucyl 200 mg/ml injekční roztok pro skot a prasata	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Denemarken	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Denemarken	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	TILJET	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Denemarken	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet.	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Denemarken	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Tylamasin	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Denemarken	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 2100 København Ø Denmark	Tylucyl	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Estland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Estland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Estland	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Finland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Finland	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan vet	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Frankrijk	Aniserve GmbH Geyerspergerstr. 27 80689 Munchen Germany	TYLOVECTIN 200 SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Frankrijk	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Frankrijk	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Frankrijk	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Frankrijk	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Frankrijk	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution injectable pour bovis ovins caprins et porcins	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Frankrijk	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Frankrijk	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Duitsland	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Tylobel 25%	Tylosine- base	250 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Duitsland	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Duitsland	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Duitsland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goates	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Duitsland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Duitsland	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Tylan 200	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Duitsland	Selectavet Dr. Otto Fischer Am Kögelberg 5 D-83629 Weyarn/Holzolling Germany	Tylosel-200	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Duitsland	Vetoquinol GmbH Reichenbachstr. 1 D-85737 Ismaning Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Griekenland	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Griekenland	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455 Alimos Greece	Tiljet	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Griekenland	Eli Lilly Regional Operations GmbH, Elanco Animal Health, Kölblgasse 8 – 10, 1030 Vienna, Austria	Tylan 200	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Griekenland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Griekenland	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Hongarije	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Hongarije	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest Hungary	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Hongarije	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Hongarije	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Ierland	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ierland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	Vetoquinol Ireland Limited First Floor, Segrave House 19-20 Earlsfort Terrace Dublin 2 Ireland	Tylucyl 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Italië	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Italië	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 20, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini, cani.	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Italië	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Italië	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ierland	Bilovet 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Italië	Eli Lilly Italia SpA Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino - FI Italy	TYLAN® 200, 200 mg/ml soluzione iniettabile, per bovini e suini.	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Italië	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	SUPRATIL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Italië	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	VETIL, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini e cani	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Italië	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Italië	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Letland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tylosine Ceva 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Letland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, aitām, kazām un cūkām	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Letland	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Litouwen	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tilject 200 mg/ml injekcinis tirpals galvijams ir kiaulēms.	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Litouwen	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injectie tirpalas kiaulėms, galvijams, avims ir oškoms	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Litouwen	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injectie tirpalas kiaulėms, galvijams, avims, oškoms, šunims ir katėms	Tylosine- base	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Litouwen	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml injectie tirpalas galvijams ir kiaulėms	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Luxemburg	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Luxemburg	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Luxemburg	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Luxemburg	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Nederland	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 mg oplossing voor injectie voor runderen, geiten en varkens	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Nederland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Nederland	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200 injectie oplossing voor injectie voor rund, kalf en varken	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Nederland	Floris Veterinaire Produkten B.V. Kempenlandstraat 33-35 5262 GK Vught The Netherlands	Tylosine 20% P.I.	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Nederland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Nederland	Vetoquinol B.V. Postbus 3191 Hertogenbosch 5232 DD's Hertogenbosch The Netherlands	Tylucyl 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens.	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Noorwegen	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Polen	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Polen	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a 03-715 Warsaw Poland	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Polen	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Polen	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 200	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Polen	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 50	Tylosine-base	50mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Polen	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Portugal	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Portugal	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Portugal	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	JECTYL 200 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e cães	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Portugal	Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fração A/D 1500-392 Lisboa Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Portugal	Vétoquinol, Unipessoal Lda. Rua Consigliéri Pedroso, 123- Edifício H 2730-056 Barcarena Portugal	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Roemenië	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Roemenië	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Roemenië	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Roemenië	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Slowakije	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Slowakije	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Slowakije	Vétoquinol s.r.o Zámečnická 411 288 02 Nymburg Česká Republika	TYLUCIL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Slovenië	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Slovenië	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Spanje	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Spanje	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Spanje	Ceva Salud Animal, S.A. Avinguda Diagonal, 609 - 615 08028 Barcelona Spain	TYLJET 200 MG/ML SOLUTION FOR INJECTION FOR CATTLE AND PIGS	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Spanje	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	TRELACON 200.000 UI/ml SOLUCION INYECTABLE	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Spanje	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Spanje	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	TILOSINA 200 mg/ml GANADEXIL solucion inyectable	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Spanje	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TILOSIVEN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Spanje	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TISERGEN 200 mg/ml	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Spanje	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	TILOSUL	Tylosine- base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Spanje	Mevet Polígono Ind El Segre Avenida de la Industria, Parc 410 25191 Lleida, Lérida Spain	TILOVALL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Spanje	Vetoquinol Especialidades Veterinarias S.A. Carreta de Fuencarral, 24 Edificio Europa I 28108 Madrid Spain	TYLUCYL 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y CERDOS	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Zweden	Ceva Animal Health AB Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sweden	TILJET	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Zweden	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Zweden	Vetoquinol Scandinavia AB Torgattan 2 26521 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 Solution for Injection for Cattle, Goats and Pigs	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Verenigd Koninkrijk	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL UK	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine-base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tylosine-base bevatten (als een enkel werkzaam bestanddeel) en die worden geleverd als oplossingen voor injectie voor intramusculair gebruik bij varkens (zie bijlage I)

1. Inleiding

Tylosine is een macrolide-antibioticum dat wordt geproduceerd door *Streptomyces fradiae*. Het middel is voornamelijk werkzaam tegen grampositieve 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 zowel in de menselijke geneeskunde als in de diergeneeskunde ingedeeld als cruciale antimicrobiële middelen. Tylosine is echter geen geneesmiddel voor menselijk gebruik.

Er werden aanvragen ingediend krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, d.w.z. een generieke aanvraag, voor een vergunning voor het in de handel brengen in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor twee geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, met Frankrijk als referentielidstaat (FR/V/0325/001/DC en FR/V/0326/001/DC). Het referentiemiddel was Tylan 200 oplossing voor injectie, dat in diverse lidstaten is goedgekeurd. In de loop van de gedecentraliseerde procedures bleek dat er in de hele Europese Unie verschillende goedgekeurde wachttijden bestaan voor varkens voor 'Tylan 200 oplossing voor injectie', variërend van 5 tot 46 dagen. Bovendien werd opgemerkt dat in bepaalde lidstaten het injectievolume beperkt is, terwijl dat in andere niet het geval is. De dosering van de verschillende producten varieert ook van 10 tot 20 mg/kg lichaamsgewicht per dag via de intramusculaire weg bij een toediening gedurende 3 tot 5 dagen. Het merendeel van de producten (124 van de 132) wordt toegediend in een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Voor vier producten is de aanbevolen dosering eenmaal daags 20 mg/kg lichaamsgewicht en voor de overige vier producten tweemaal daags 10 mg/kg lichaamsgewicht.

Frankrijk was van oordeel dat het in het belang van de bescherming van de veiligheid voor de consument in de Europese Unie noodzakelijk was de zaak naar het CVMP te verwijzen, en verzocht het Comité alle beschikbare gegevens over residu-depletie te beoordelen en een wachttijd aan te bevelen voor alle geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tylosine-base bevatten (als een enkel werkzaam bestanddeel) en die worden geleverd als oplossingen voor injectie voor intramusculair gebruik bij varkens.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Er is informatie ontvangen over de samenstelling van de betrokken producten (n = 132). Voor 127 producten is de concentratie tylosine 200 mg tylosine-base/ml. Voor vier producten is de concentratie 50 mg tylosine-base/ml en voor één product 250 mg tylosine-base/ml.

Ongeacht de concentratie van de tylosine hebben alle betrokken producten een zeer vergelijkbare formulering. Alle formuleringen bevatten propyleenglycol en water als belangrijkste hulpstoffen en benzylalcohol en/of ethanol als conserveermiddelen, die in zeer lage concentraties in het product aanwezig zijn. Propyleenglycol is aanwezig in verschillende concentraties, maar binnen een bereik dat naar verwachting geen significante invloed zal hebben op de viscositeit van het product en dus ook niet op de absorptie van het werkzame bestanddeel. Ondanks de concentratie van het propyleenglycol of

het type conserveermiddel hebben alle producten een vergelijkbare doel-pH-waarde en ligt de dichtheid van de producten zeer dicht bij die van water. Daarom zullen alle formuleringen naar verwachting hetzelfde gedrag met betrekking tot de absorptie op de injectieplaats vertonen.

Residuepletie in (orgaan)vlees van varkens

Er zijn zeven residuonderzoeken bij varkens beschikbaar waarbij tylosine in de vorm van een oplossing voor injectie wordt toegediend via de intramusculaire weg. Zes onderzoeken werden uitgevoerd met Tylan 200 mg/ml, Tisergen 200 mg/ml, Bilosin 200 mg/ml of Tilosina 200 mg/ml. Voor één onderzoek is de formulering van het gebruikte product niet bekend.

Er waren twee GLP (goede laboratoriumpraktijken)-conforme residuepletie-onderzoeken beschikbaar. Een van de onderzoeken werd uitgevoerd in 1990, met het product Tylan 200 mg/ml oplossing voor injectie. Het lichaamsgewicht van de behandelde varkens varieerde van 19 tot 26 kg. Groepen van 6 dieren werden gedurende 5 dagen eenmaal daags met een dosis van 10 mg/kg behandeld, met een maximaal injectievolume van 1,3 ml. De dieren werden 6 uur en op dag 3, 7, 14 en 28 na de behandeling geslacht. Nieren, lever, huid + vet, spieren en injectieplaats (kern 200 g) werden geanalyseerd met een HPLC-UV-methode voor tylosineresiduen, met een bepalingsgrens van 50 µg/kg (d.w.z. de helft van de maximumwaarde voor residuen (MRL) van 100 µg/kg). Na 3 dagen werd tylosine alleen op de injectieplaats aangetroffen. Zeven dagen na de laatste injectie lagen de residuconcentraties in alle injectieplaatsmonsters onder de MRL. Op basis van dit onderzoek is de wachttijd die voor een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen kan worden vastgesteld 10 dagen. Deze wachttijd is berekend met de 'alternatieve' methode voor het bepalen van de wachttijd conform het richtsnoer inzake methodes om wachttijden te harmoniseren van het CVMP (EMA/CVMP/036/95)¹, met een veiligheidsmarge van 30%. Het maximale injectievolume dat in dit onderzoek is getest (1,3 ml) is echter kleiner dan het aanbevolen volume doordat in het onderzoek lichte dieren zijn gebruikt (VICH AR 48 beveelt aan dat de varkens een gewicht van 40-80 kg moeten hebben). Indien dit zou moeten worden geëxtrapoleerd naar grotere varkens (mestvarkens of zeugen), zou de totale dosis dus moeten worden verdeeld waardoor meerdere injecties nodig zijn, wat niet als een haalbare optie wordt beschouwd. Daarom wordt geoordeeld dat dit onderzoek niet kan worden gebruikt voor het bepalen van een wachttijd voor varkens voor de betrokken producten in deze verwijzingsprocedure.

Het andere GLP-conforme residuepletie-onderzoek werd in 2010 uitgevoerd met het product Tisergen 200 mg/ml. Het onderzoek werd grotendeels in overeenstemming met de huidige normen uitgevoerd. Sommige van de injectieplaatsmonsters van behandelde varkens lagen echter onder de aanbevolen gewichten van het CVMP-richtsnoer van 500 g ± 20% voor het kernmonster en 300 g ± 20% (EMA/CVMP/542/03)², en varieerde van 366 tot 440 g (kernmonster) en 215 tot 288 g (monster rondom injectieplaats). De pH van het testproduct (uit het analysecertificaat) was iets zuurder dan die van Tisergen 200 zoals vermeld in de productspecificaties van het eindproduct, maar de kleine variatie in de pH-waarde was volgens het CVMP niet van invloed op de verkregen resultaten met betrekking tot de residuepletie. Het lichaamsgewicht van de voor het onderzoek gebruikte varkens varieerde van 45,08 tot 54,56 kg (overeenkomstig de aanbeveling van VICH GL 48). Groepen van 6 dieren werden gedurende 5 dagen eenmaal daags met een dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht behandeld, met een maximaal injectievolume van 5,5 ml. De dieren werden op dag 7, 12, 17, 22 en 27 na de behandeling geslacht. Nieren, lever, huid + vet, spieren en injectieplaats (kern en rondom) werden geanalyseerd met een gevalideerde HPLC-UV-methode voor tylosine A, het indicatorresidu, met een bepalingsgrens van 50 µg/kg (de helft van de MRL-waarde). Kwantificeerbare concentraties tylosine A werden alleen gemeten in monsters van de twee eerste slachtijdstippen (7 dagen en 12 dagen na de behandeling).

¹ Richtsnoer inzake methodes om wachttijden te harmoniseren van het CVMP (EMA/CVMP/036/95) - [link](#)

² Richtsnoer inzake residuen op de injectieplaats van het CVMP (EMA/CVMP/542/03-FINAL) - [link](#)

In spieren, lever, nieren en huid + vet lagen de concentraties tylosine A op alle tijdstippen onder de MRL (100 µg/kg). Op de injectieplaats lagen de concentraties tylosine A in 5 van de 6 monsters boven de bepalingsgrens en in 2 van de 6 dieren lagen ze op dag 7 na de behandeling boven de MRL. Op dag 12 na de behandeling lag slechts één monster boven de bepalingsgrens. Bijgevolg bedraagt de wachttijd die kan worden afgeleid uit de gegevens van dit onderzoek, gebaseerd op een dosering van eenmaal daags 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 opeenvolgende dagen, en met behulp van de 'alternatieve' methode met een veiligheidsmarge van 30% (rekening houdend met het monster boven de bepalingsgrens op dag 12), 16 dagen met een beperkt injectievolume van 5 ml.

Een derde onderzoek, niet-GLP-conform, werd in 1992 uitgevoerd met het product Bilosin 200 mg/ml oplossing voor injectie. De opzet van dit onderzoek is niet in overeenstemming met de huidige normen. Het lichaamsgewicht van de varkens die voor het onderzoek werden gebruikt varieerde van 64 tot 77 kg. Groepen van 4 dieren werden gedurende 3 dagen elke 12 uur behandeld met een dosis van 5 ml van het product per dier, d.w.z. 12,5-15,6 mg/kg, en werden geslacht op dag 7, 14 en 21 na de behandeling. Nieren, lever, spieren en injectieplaats werden geanalyseerd met een gedeeltelijk gevalideerde microbiologische methode voor tylosine, met een detectiegrens van 200 µg/kg (d.w.z. het tweevoudige van de MRL). In spieren en nieren lagen alle tylosineconcentraties op alle tijdstippen onder de detectiegrens. De tylosineconcentraties op de injectieplaats waren bij twee dieren op dag 7 na de behandeling hoger dan de detectiegrens en de MRL, en daalden vervolgens tot onder de detectiegrens op dag 14 en 21. De tylosineconcentraties in de lever waren bij alle dieren op dag 7 na de behandeling en bij drie dieren op dag 14 na de behandeling hoger dan de detectiegrens en de MRL (tussen 210 en 320 µg/kg), en daalden vervolgens tot onder de detectiegrens op dag 21. De resultaten van dit onderzoek zijn moeilijk te interpreteren omdat niet kan worden geschat welk deel van de tylosineconcentratie die met deze methode wordt gedetecteerd afkomstig is van tylosine A (aangezien het indicatorresidu voor de MRL tylosine A is). De stofwisseling in de lever is belangrijk en het is waarschijnlijk dat het aandeel tylosine A afneemt ten opzichte van dat van het oorspronkelijke product. Uit gegevens van kalveren blijkt bijvoorbeeld dat 4 uur na een intramusculaire toediening tylosine A 36,7%, 31% en 70% van de microbiologische residuen in respectievelijk nieren, lever en spieren uitmaakt, maar er is geen informatie over de injectieplaats beschikbaar (EMA, 1997)³. Het CVMP is van oordeel dat op basis van dit onderzoek geen betrouwbare wachttijd kan worden vastgesteld vanwege de bovengenoemde tekortkomingen, maar vooral vanwege het gebruik van de microbiologische methode voor de detectie van tylosineresiduen en het feit dat de daarmee verbonden hoge detectiegrens boven de MRL ligt.

Met het product Bilosin 200 mg/ml oplossing voor injectie werden twee niet-GLP-conforme residuonderzoeken bij varkens uitgevoerd in 1993. De opzet van deze onderzoeken is niet in overeenstemming met de huidige normen. Het lichaamsgewicht van de voor het onderzoek gebruikte varkens varieerde van 63,50 tot 82,55 kg. Groepen van 4 dieren werden gedurende 3 dagen tweemaal daags behandeld met een dosis van 5 ml van het product per dier, d.w.z. 12,1 tot 15,7 mg/kg, en werden geslacht op dag 21, 28 en 35 na de behandeling. Nieren, lever, vet, huid, spieren en injectieplaats (er is geen informatie beschikbaar over het injectieplaatsmonster) werden geanalyseerd met een gedeeltelijk gevalideerde microbiologische methode voor tylosine, met een bepalingsgrens van 100 µg/kg (d.w.z. gelijk aan de MRL). De tylosineconcentraties in spieren, vet, huid, nieren en injectieplaats lagen allemaal onder de bepalingsgrens (100 µg/kg) op dag 21, 28 en 35. De tylosineconcentraties in lever lagen op dag 21 en 28 na de laatste dosis boven de MRL, en daalden vervolgens tot onder de MRL op dag 35. Net als in het vorige onderzoek zijn de resultaten van deze twee niet-GLP-conforme onderzoeken moeilijk te interpreteren en te gebruiken voor het vaststellen van wachttijden, vooral omdat met deze methode niet kan worden geschat welk deel van de

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tylosin-summary-report-3-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

tylosineconcentratie die met deze microbiologische methode wordt gedetecteerd afkomstig is van tylosine A. Het CVMP is dan ook van mening dat op basis van dit onderzoek geen betrouwbare wachttijd kan worden vastgesteld vanwege de talrijke tekortkomingen van het onderzoek (met name het gebruik van de microbiologische methode).

Er was een aanvullend collegiaal getoetst onderzoek dat was uitgevoerd door Prats *et al.* 2002⁴ met Tilosina 200 mg/ml beschikbaar. Er staat geen informatie over de GLP-status van het onderzoek in de publicatie en de onderzoeksopzet is niet in overeenstemming met alle huidige normen. Het lichaamsgewicht van de varkens varieerde van 28 tot 32 kg. Groepen van 4 dieren werden gedurende 5 dagen eenmaal daags met een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht behandeld en op dag 3, 7, 10 en 14 na de behandeling geslacht. Nieren, lever, huid + vet, spieren en injectieplaats (kern 250 g) werden geanalyseerd met een HPLC-UV-methode voor tylosine A, het indicatorresidu, met een bepalingsgrens van 50 µg/kg. Op dag 10 en dag 14 na de behandeling lagen alle monsters onder de bepalingsgrens. In de lever lagen de concentraties tylosine A op alle tijdstippen onder de MRL (100 µg/kg). In spieren had één monster een concentratie gelijk aan de MRL op dag 7 na de behandeling. In nieren en huid + vet had één monster een concentratie boven de MRL op dag 3 en dag 7 na de behandeling. Op de injectieplaats lagen de concentraties tylosine A in alle monsters op dag 3 en dag 7 na de laatste dosis boven de MRL. Het maximale injectievolume is geschat op minder dan 1,6 ml, gezien het lichaamsgewicht van de geteste dieren. De wachttijd die op basis van deze dataset kan worden afgeleid, gebaseerd op de alternatieve methode met een veiligheidsmarge van 30% en met betrekking tot een dosis van eenmaal daags 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 opeenvolgende dagen, is 13 dagen met een beperkt injectievolume van 1,6 ml. Indien dit zou moeten worden geëxtrapoleerd naar grotere varkens (mestvarkens of zeugen), zou de totale dosis dus moeten worden verdeeld waardoor meerdere injecties nodig zijn, wat niet als een haalbare optie wordt beschouwd. Daarom wordt geoordeeld dat dit onderzoek niet kan worden gebruikt voor het bepalen van een wachttijd voor varkens voor de betrokken producten in deze verwijzingsprocedure.

Er is een aanvullend collegiaal getoetst residuonderzoek bij varkens (Moats *et al.* 1985⁵) uitgevoerd met een tylosineproduct waarvoor geen informatie over de formulering beschikbaar is. De onderzoeksopzet voldoet niet aan de huidige normen. Het lichaamsgewicht van de behandelde varkens varieerde van 80 tot 110 kg. Groepen van 3 dieren werden behandeld met een enkele dosis van 8,8 mg tylosine per kg lichaamsgewicht, en werden geslacht 4 uur en op dag 1, 2, 4 en 8 na de behandeling. Nieren, lever, spieren en injectieplaats (er is geen informatie beschikbaar over het injectieplaatsmonster) werden twee maanden na het experiment geanalyseerd (er is geen informatie beschikbaar over de bewaarcondities en de stabiliteit van tylosine) met een HPLC-UV-methode voor tylosine met een detectiegrens van minder dan 100 µg/kg, en ook met een microbiologische methode voor tylosine, met een detectiegrens van ongeveer 500 µg/kg en waarvoor geen validatiegegevens beschikbaar zijn. In spieren, lever en nieren werden 24 uur na de behandeling met geen van beide analysemethoden tylosineconcentraties gedetecteerd. Op de injectieplaats werden 48 uur na de behandeling met geen van beide methoden tylosineconcentraties gedetecteerd. Gezien het aantal geconstateerde tekortkomingen kon het CVMP op basis van dit onderzoek geen wachttijd afleiden. Er zij echter op gewezen dat, in vergelijking met de andere gerapporteerde onderzoeken, alle residuen pas 48 uur na de behandeling onder de MRL liggen. Bij gebrek aan informatie over de stabiliteit van de monsters tijdens de bewaartijd is dit resultaat echter zeer twijfelachtig.

Een aanvullend residuonderzoek dat met Tylan 200 is uitgevoerd, is als samenvatting opgenomen in een van de verslagen van het Gezamenlijk Comité van deskundigen voor levensmiddelenadditieven

⁴ Prats C., El Korchi G., Francesch R., Arboix M. en Perez B. (2002). Tylosin depletion from edible pig tissues. Res. Vet. Sci. 73, 323-325.

⁵ Moats, W. A., Harris, E. W. en Steele, N. C. (1985), J. Assoc. Off. Anal. Chem., Comparison of liquid chromatographic and bioassay procedures for determining depletion of intramuscularly injected tylosin. 68, 413.

van de FAO/WHO (1991)⁶ Dit onderzoek is ingediend bij de oorspronkelijke aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van Tylan 200 in Frankrijk. De opzet voldoet niet aan de huidige normen. Het lichaamsgewicht van de behandelde varkens was ongeveer 120 kg. Groepen van 3 dieren werden gedurende 3 dagen tweemaal daags behandeld met een dosis van 8,8 mg/kg met een maximaal injectievolume van 5 ml, en werden geslacht op dag 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28 en 35 na de behandeling. Nieren, lever en de injectieplaats (kern: 100-110 g) werden geanalyseerd met een microbiologische methode voor tylosine, met een bepalingsgrens van 100 µg/kg, gelijk aan de MRL en waarvoor geen validatiegegevens beschikbaar zijn. De residuen bleven het langst aanwezig op de injectieplaats en lagen op dag 21 na de behandeling voor één op de drie dieren nog boven de MRL. Op dag 28 na de behandeling waren de residuen in de injectieplaatsmonsters afgenomen tot onder de bepalingsgrens van 100 µg/kg. Opmerkelijk is dat de residuen in alle andere bemonsterde weefsels (nieren en lever) 14 dagen na de behandeling onder de respectievelijke MRL's lagen. Er kon op basis van dit onderzoek geen conclusie worden getrokken vanwege de zeer slechte rapportage en het feit dat deze was gebaseerd op een microbiologische methode waarmee niet kan worden geschat welk deel van de gedetecteerde tylosineconcentratie afkomstig is van tylosine A.

Discussie

Er vallen 132 producten binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure. Alle betrokken producten hebben een zeer vergelijkbare formulering, met kleine verschillen in de concentraties van de gebruikte hulpstoffen en van de werkzame stof tylosine. Kleine verschillen in concentraties van dezelfde hulpstoffen werden geacht geen effect te hebben op de residudepletie vanaf de injectieplaats. Gezien de vergelijkbaarheid van de formuleringen van alle producten die bij de verwijzing betrokken zijn en in aanmerking nemend dat kleine verschillen in tylosine- en hulpstofconcentraties geen invloed zullen hebben op de residudepletie in varkensweefsel, is het CVMP van mening dat betrouwbare gegevens van de meest robuuste van de onderzoeken kunnen worden gebruikt voor het afleiden van wachttijden voor alle betrokken producten in deze verwijzingsprocedure.

Er werden zeven residuonderzoeken bij varkens beschikbaar gesteld aan het CVMP. Op basis van de gegevens van alle beschikbare residudepletie-onderzoeken concludeert het Comité ook dat de injectieplaats het residubepalende weefsel is. Op basis van alle zeven beschikbare onderzoeken concludeert het CVMP dat het onderzoek met het product Tisergen 200 mg/ml, dat GLP-conform is en is opgezet volgens de huidige normen, het meest betrouwbare onderzoek is dat beschikbaar is en kan worden gebruikt voor het afleiden van een wachttijd voor varkens voor alle betrokken producten (ondanks het feit dat de pH van het product dat voor dit onderzoek wordt gebruikt iets zuurder was dan de pH die in de productspecificaties wordt vermeld). Uit de gegevens van dit onderzoek blijkt dat op dag 12 na de behandeling slechts één monster boven de bepalingsgrens van 50 µg/kg en onder de MRL (100 µg/kg) lag. Er werd een extra veiligheidsfactor van 30% toegevoegd onder gebruikmaking van de 'alternatieve' methode, wat resulteerde in een wachttijd van 16 dagen.

Op basis van de resultaten van het residudepletie-onderzoek dat is uitgevoerd met het product Tisergen 200 mg/ml bij varkens concludeert het Comité dat een wachttijd van 16 dagen, met een beperking van het injectievolume tot 5 ml, moet worden toegepast op de producten waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft en die een tylosineconcentratie van maximaal 200 mg tylosine-base per ml bevatten. Voor het diergeneesmiddel Tylobel 25% dat 250 mg tylosine-base per ml bevat (houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) is het Comité van oordeel dat de totale hoeveelheid toe te dienen injecteerbare tylosine gelijk dient te zijn aan die van het andere residudepletie-onderzoek met het product Tisergen 200 mg/ml en waaruit een wachttijd voor alle andere betrokken producten wordt afgeleid. Aangezien in het onderzoek met het

⁶ JECFA (1991). Tylosin. In: Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/4, Monographs prepared by the thirty-eight meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome 22-31 januari 1991, FAO, Rome 1991, 109-127.

product Tisergen 200 mg/ml de maximale concentratie van geïnjecteerde tylosine 1 g was (5 ml * 200 mg/ml), moet het maximale injectievolume voor Tylobel 25% worden beperkt tot 4 ml. Een extra veiligheidsfactor van 10% wordt dan passend geacht om rekening te houden met eventuele onzekerheden wat betreft het effect van een lager injectievolume op de absorptiesnelheid van tylosine op de injectieplaats. Bijgevolg dient de wachttijd van Tylobel 25% (houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) 18 dagen te zijn, met een beperking van het injectievolume tot 4 ml.

3. Beoordeling van voordelen en risico's

Inleiding

Het CVMP werd verzocht om alle beschikbare gegevens over residudepletie te beoordelen voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tylosine-base bevatten en die worden geleverd als oplossing voor injectie voor intramusculair gebruik bij varkens, en wachttijden voor vlees afkomstig van behandelde varkens aan te bevelen.

Beoordeling van de voordelen

Hoewel de werkzaamheid van de betrokken producten bij varkens in het kader van deze verwijzing niet specifiek is beoordeeld, worden de producten die hier worden beoordeeld werkzaam geacht voor de behandeling van aandoeningen die worden veroorzaakt door daarvoor gevoelige organismen bij varkens.

Risicobeoordeling

In deze verwijzingsprocedure zijn de kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, de veiligheid voor de gebruiker en het milieurisico voor de betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik niet beoordeeld.

Er is een risico vastgesteld met betrekking tot de duur van de goedgekeurde wachttijden voor varkens ((orgaan)vlees), die voor sommige producten wellicht niet toereikend zijn om residuen van tylosine te laten dalen tot onder de goedgekeurde MRL's in alle eetbare weefsels aan het einde van de wachttijd, waardoor een risico ontstaat voor de consument van (orgaan)vlees van varkens die met deze producten zijn behandeld.

Op basis van een door eigendomsrechten beschermd residudepletie-onderzoek met varkensweefsel kon voor alle producten een wachttijd van 16 dagen voor (orgaan)vlees van varkens worden vastgesteld met een beperking van het injectievolume tot 5 ml, behalve voor het product Tylobel 25% (houder van de vergunning voor het in de handel brengen): Bela-Pharm GmbH & Co.KG) waarvoor een wachttijd van 18 dagen met een beperking van het injectievolume tot 4 ml wordt aangehouden. De gegevens werden geëxtrapoleerd op basis van de samenstelling van de hulpstoffen van de betrokken producten.

Risicobeheer of beperkende maatregelen

Om de veiligheid van consumenten van voedsel en levensmiddelen afkomstig van dieren die behandeld zijn met producten die tylosine bevatten te waarborgen, heeft de Europese Commissie MRL's vastgesteld voor tylosine in de eetbare weefsels van varkens. Om ervoor te zorgen dat de depletie van residuen die van tylosine zijn afgeleid onder de MRL's valt, moet voldoende tijd tussen behandeling en slachting worden gelaten.

Het Comité is van mening dat voor de betrokken producten de verschillen in concentraties hulpstoffen niet zullen leiden tot verschillende absorptiesnelheden vanaf de injectieplaats.

Een van de bij de procedure betrokken vergunninghouders diende een betrouwbaar GLP-conform residudepletie-onderzoek in en op grond van de gegevens kon voor 131 betrokken producten, d.w.z. voor producten die 50 mg/ml en 200 mg/ml tylosine als oplossing voor injectie voor intramusculair gebruik bij varkens bevatten, voor (orgaan)vlees een wachttijd van 16 dagen worden aanbevolen met een beperking van het injectievolume tot 5 ml en kon voor één betrokken product (Tylobel 25% (houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)) voor (orgaan)vlees een wachttijd van 18 dagen worden aanbevolen met een beperking van het injectievolume tot 4 ml. De extra veiligheidsfactor van 10% werd aan de laatstgenoemde toegevoegd om rekening te houden met de hogere concentratie tylosine en aldus rekening te houden met eventuele onzekerheden over het effect van een lager injectievolume op de absorptiesnelheid van tylosine op de injectieplaats.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Na de redenen voor deze verwijzing en de beschikbare gegevens te hebben overwogen, concludeerde het CVMP dat voor 131 betrokken producten, zoals beschreven in bijlage I, de wachttijden voor (orgaan)vlees van behandelde varkens dienen te worden gewijzigd in 16 dagen en het injectievolume dient te worden beperkt tot 5 ml. Voor één betrokken product (Tylobel 25% (houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) dient de wachttijd te worden gewijzigd in 18 dagen en dient het injectievolume te worden beperkt tot 4 ml.

De algehele baten-risicoverhouding voor alle betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik blijft positief, met inachtneming van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie (zie bijlage III).

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

Overwegende hetgeen volgt:

- op basis van de ingediende gegevens hebben de betrokken producten een zeer vergelijkbare formulering, waardoor de gegevens van een betrouwbaar tylosineresidu-onderzoek bij varkens kunnen worden gebruikt voor het vaststellen van wachttijden voor alle betrokken producten;
- er werd een GLP-conform residuonderzoek met tylosineoplossing voor injectie die intramusculair bij varkens werd gebruikt overgelegd op basis waarvan voor alle betrokken producten, zoals beschreven in bijlage I, wachttijden konden worden vastgesteld voor (orgaan)vlees van behandelde varkens. Wanneer het injectievolume wordt beperkt, worden deze wachttijden toereikend geacht om de veiligheid voor de consument te garanderen;
- op grond van de residudepletiegegevens bij varkens was het CVMP van oordeel dat de wachttijden voor tylosine voor (orgaan)vlees afkomstig van behandelde varkens dienen te worden gewijzigd om de veiligheid voor de consument te waarborgen, zoals beschreven in bijlage III;
- het CVMP oordeelde dat de algehele baten-risicoverhouding voor de aan deze procedure onderworpen producten (zie bijlage I) nog steeds positief is, op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd;

heeft het CVMP wijzigingen aanbevolen van de vergunningen voor het in de handel brengen voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tylosine-base bevatten (als een enkel werkzaam bestanddeel) en die worden geleverd als oplossingen voor injectie voor intramusculair gebruik bij varkens (zie bijlage I), teneinde de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de

bijsluiters in overeenstemming te brengen met de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III.

Bijlage III

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

A. Voor Tylobel 25% vermeld in bijlage I (houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)

4.9 Dosering en toedieningsweg

Bij varkens per injectieplaats niet meer dan 4 ml toedienen.

4.11 Wachtijd(en)

Varkens:

(Orgaan)vlees: 18 dagen.

Etikettering

8. WACHTTIJD

Varkens:

(Orgaan)vlees: 18 dagen.

Bijsluiter

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

Bij varkens per injectieplaats niet meer dan 4 ml toedienen.

10. WACHTTIJD

Varkens:

(Orgaan)vlees: 18 dagen.

B. Voor alle overige in bijlage I genoemde producten

Samenvatting van de productkenmerken

4.9 Dosering en toedieningsweg

Bij varkens per injectieplaats niet meer dan 5 ml toedienen.

4.11 Wachtijd(en)

Varkens:

(Orgaan)vlees: 16 dagen.

Etikettering

8. WACHTTIJD

Varkens:

(Orgaan)vlees: 16 dagen.

Bijsluiter

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

Bij varkens per injectieplaats niet meer dan 5 ml toedienen.

10. WACHTTIJD

Varkens:

(Orgaan)vlees: 16 dagen