

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	Diersoorten	Toedieningsweg
Bulgarije	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Bulgarije	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tylosine als base	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Katten, runderen, honden, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Bulgarije	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, honden, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Bulgarije	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tylosine als base	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Katten, runderen, honden, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Bulgarije	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Denemarken	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Denemarken	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Denemarken	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Duitsland	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Duitsland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Duitsland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Estland	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Estland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Frankrijk	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Frankrijk	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Schapen	Schapen: Intramusculaire route
Frankrijk	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Frankrijk	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Schapen	Schapen: Intramusculaire route
Frankrijk	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Griekenland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Griekenland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosinet artraat	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Griekenland	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Griekenland	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tylosinet artraat	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Schapen: Intramusculaire route
Griekenland	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tylosinet artraat	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Schapen: Intramusculaire route
Hongarije	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Hongarije	Biovet JSC	TYLMASIN 200 mg/ml	Tylosine	200	Oplossing voor	Runderen,	Schapen:

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
	39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	als base	mg/ml	injectie	geiten, varkens, schapen	Intramusculaire route
Ierland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Ierland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Ierland	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Italië	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Italië	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Letland	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Letland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Litouwen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams,	Tylosine als base	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Katten, runderen, honden,	Schapen: Intramusculaire route

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
	Belgium	avims, ožkoms, šunims ir katēms				geiten, varkens, schapen	
Litouwen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulėms, galvijams, avims ir ožkoms	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Oostenrijk	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Oostenrijk	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Oostenrijk	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, honden, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Oostenrijk	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Polen	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Polen	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a Warszawa 03-715	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
	Poland						
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Roemenië	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tylosinet artraat	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Schapen	Schapen: Intramusculaire route
Roemenië	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tylosinet artraat	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Schapen	Schapen: Intramusculaire route
Roemenië	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Roemenië	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Spanje	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Spanje	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosine als base	200 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen, geiten, varkens, schapen	Schapen: Intramusculaire route
Spanje	CEVA SALUD ANIMAL, S.A.	TILJET 200 mg/ml	Tylosine	200	Oplossing voor	Runderen,	Schapen:

EU/EER-lidstaat	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
	Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	als base	mg/ml	injectie	geiten, varkens, schapen	Intramusculaire route

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tylosine bevatten en die worden geleverd als oplossing voor injectie voor toediening aan schapen (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 werd een aanvraag 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 het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik Tylojectin, dat 200 mg tylosine per ml bevat, met Frankrijk als referentielidstaat (FR/V/0323/001/DC). Het referentiemiddel is Tylan 200 oplossing voor injectie, dat in diverse lidstaten is goedgekeurd.

De aanvraag voor het generieke middel (Tylojectin) had betrekking op runderen, varkens, schapen en geiten als doelsoorten, wat in overeenstemming is met het in Frankrijk goedgekeurde referentiegeneesmiddel (Tylan 200). In sommige lidstaten, waaronder Nederland, is het referentiegeneesmiddel echter niet goedgekeurd voor gebruik bij schapen.

De voorgestelde wachttijd voor schapenvlees voor het generieke middel Tylojectin bedroeg 42 dagen, wat in overeenstemming is met het Franse referentiegeneesmiddel, Tylan 200.

Uit de informatie over het referentiegeneesmiddel (Tylan 200) die de referentielidstaat had ingediend, bleek dat de wachttijd voor schapen gebaseerd was op een extrapolatie van de wachttijd van 28 dagen voor runderen. Er waren geen specifieke residugegevens beschikbaar voor de doeldiersoort schapen.

Overeenkomstig de huidige wetgeving en de relevante richtsnoeren moeten op basis van soortspecifieke gegevens over residudepletie maximale residulimieten en wachttijden voor alle belangrijke voedselproducerende diersoorten worden vastgesteld. Schapen worden beschouwd als een belangrijke voedselproducerende diersoort (vlees). Op grond van de CVMP guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1) (CVMP-richtsnoer over gegevensvereisten bij onschadelijkheids- en residuproeven voor geneesmiddelen bestemd voor minder frequente indicaties of voor gebruik in minder gangbare diersoorten (MUMS)/een beperkte markt)¹ is extrapolatie van de wachttijd tussen diersoorten mogelijk, maar alleen van een gangbare diersoort naar een minder gangbare diersoort.

Door het ontbreken van gegevens over residudepletie voor de gangbare diersoort schapen was Nederland van mening dat de wachttijd voor schapen voor het referentiegeneesmiddel (Tylan 200) onvoldoende onderbouwd was. Daarom is de geschiktheid van de wachttijd voor schapen van het referentiegeneesmiddel onzeker.

¹ CVMP guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1) - https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-safety-residue-data-requirements-pharmaceutical-veterinary-medicinal-products-intended/limited-market_en.pdf

Er is opgemerkt dat er in de EU voor schapen ((orgaan)vlees en melk) verschillende goedgekeurde wachttijden zijn voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tylosine bevatten en die worden geleverd als oplossing voor injectie voor toediening aan schapen, bijvoorbeeld 8 tot 42 dagen voor (orgaan)vlees van schapen en 4 tot 7 dagen voor schapenmelk. Nederland was derhalve van oordeel dat de zaak moet worden verwezen naar het CVMP om de veiligheid voor de consument in de Unie te beschermen, en verzocht het Comité alle beschikbare gegevens over residudepletie te beoordelen en wachttijden voor schapen ((orgaan)vlees en melk) aan te bevelen.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Er is informatie ontvangen over de samenstelling van de betrokken producten (n = 50). Voor drie van de producten is de concentratie tylosine 50 mg/ml, terwijl deze voor de overige 47 middelen 200 mg/ml is.

Ongeacht de sterkte van de tylosine hebben 49 van de betrokken producten een zeer vergelijkbare formulering. De vermelde hulpstoffen voor deze 49 producten zijn benzylalcohol en propyleenglycol (in concentraties die van product tot product enigszins verschillen), alsook kleine concentraties van verschillende pH-regulatoren. Binnen deze groep van 49 producten bevatten de meeste producten Tylosine als base als werkzame stof, terwijl slechts vijf producten tylosinetartraat bevatten. De chemische vormen van de werkzame stof, te weten Tylosine als base of -tartraat, worden geacht vergelijkbare gedragingen te vertonen (FAO, 2006²) en aangezien tylosine een zwakke base is met een pK_a van 7,73, zal tylosine onder fysiologische omstandigheden (d.w.z. pH 7,4) naar verwachting ioniseren en zouten vormen. Daarom wordt de chemische vorm geacht geen residu-absorptie uit weefsels (waaronder de injectieplaats) tot stand te brengen. De verschillen in concentraties benzylalcohol en propyleenglycol, en in pH-regulatoren, worden evenmin geacht een effect te hebben op de residu-absorptie uit weefsels en de injectieplaats.

Voor één product (Tilocen) werd het oplosmiddel polyethyleenglycol 400 gebruikt in plaats van propyleenglycol. Hoewel kleine verschillen in concentraties van dezelfde hulpstoffen geacht worden geen effect te hebben op de residudepletie, kunnen verschillende oplosmiddelen wel een effect hebben op de viscositeit van de formuleringen, wat van invloed kan zijn op de absorptie. Uit gepubliceerde gegevens is inderdaad gebleken dat de absorptiesnelheid vanaf de injectieplaats omgekeerd evenredig is aan de viscositeit van het product, d.w.z. hoe hoger de viscositeit is, des te lager de absorptiesnelheid (Kakemi *et al*, 1972³). Aangezien de viscositeit van propyleenglycol en die van polyethyleenglycol 400 verschillend zijn, kan een significant effect op de absorptie en de residudepletie, en bijgevolg op de wachttijden die nodig zijn voor tylosine oplossing voor injectie met deze verschillende hulpstoffen, niet worden uitgesloten.

Residudepletie in (orgaan)vlees van schapen

Twee van de betrokken vergunninghouders hebben residudepletie-onderzoeken ingediend. De resultaten van een van de onderzoeken konden niet worden gebruikt, aangezien gegevens over residuconcentraties op de injectieplaats ontbraken. Het andere ingediende onderzoek was een GLP-conform residu-onderzoek met tylosine oplossing voor injectie, uitgevoerd bij schapen via intramusculaire toediening. Dit onderzoek werd uitgevoerd met het product Tylosin/Anafasis, dat als

² Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting. (2006). *Residue Evaluation of Certain Veterinary Drugs: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 66th Meeting 2006* (Vol. 2). Food & Agriculture Org.

³ Kakemi, K., Sezaki, H., Okumura, K., Kobayashi, H., & Furusawa, S. (1972). Absorption of Drugs from the Skeletal Muscle of the Rats.(3). Effect of Watersoluble Adjuvants and Vehicles on the Intramuscular Absorption. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 20(3), 443-451.

hulpstoffen benzylalcohol en propyleenglycol bevat. Dit onderzoek bevestigde dat de injectieplaats het bepalende weefsel is voor de wachttijd. Gegevens uit dit onderzoek konden niet worden gebruikt als basis voor de extrapolatie van de wachttijd voor het enige product dat de hulpstof polyethyleenglycol 400 bevat (Tilocen, vergunninghouder: A. Nikolakopoulos S.A), aangezien verschillen in de absorptie van residuen vanaf de injectieplaats voor deze twee producten (d.w.z. gezien de verschillen in de viscositeit van producten met verschillende hulpstoffen) niet kunnen worden uitgesloten, zoals in de bovenstaande paragraaf wordt beschreven.

De resultaten van dit residu-onderzoek zijn gebruikt om de wachttijden vast te stellen voor de resterende 49 van de 50 betrokken producten, d.w.z. voor alle producten die wat hulpstoffen betreft kwalitatief vergelijkbaar worden geacht.

Het residu-onderzoek werd uitgevoerd bij schapen met een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht (lg), die gedurende 3 opeenvolgende dagen om de 12 uur werd toegediend. De concentraties Tylosin in weefsels (spier, vet, lever, nieren en injectieplaats) werden 3, 7, 10 en 21 dagen na de behandeling gemeten met behulp van gevalideerde hogedrukvlloeistofchromatografie. De aanbevolen behandeling en dosis van Tylosin/Anafasis is 10 mg/kg lg gedurende 3-5 dagen, hoewel voor de meeste producten slechts 3 dagen behandeling wordt aanbevolen. Aangezien de dieren in het onderzoek tweemaal per dag werden behandeld, in tegenstelling tot één keer per dag, zoals gewoonlijk wordt aanbevolen, kan de onderzoeksopzet als een worstcasescenario worden beschouwd. Dit onderzoek bleek echter aanvullende tekortkomingen te vertonen, namelijk dat het aantal behandelde dieren (n=3) lager was dan op grond van VICH GL 48⁴ vereist is, dat de dieren zeer jong waren (gemiddeld 12 kg lg) en dat de bemonstering van de injectieplaats geen monster van de buitenste ring omvatte.

Na analyse van de residugegevens voor de injectieplaats op basis van de aanbevolen statistische software van het EMA (WT 1.4) werd geconcludeerd dat niet aan alle statistische vereisten (d.w.z. F-test) was voldaan. Derhalve hanteerde het CVMP de 'alternatieve' methode conform het CVMP-richtsnoer inzake methodes om wachttijden te harmoniseren (EMA/CVMP/036/95)⁵. Op dag 21 na toediening van de laatste dosis lagen de residuconcentraties in alle monsters van de injectieplaats beneden de vastgestelde maximale residulimiet (MRL) van 100 µg/kg voor tylosine in schapenvlees. Met het oog op het beperkte aantal behandelde dieren (n=3), hun gewicht (gemiddeld 12 kg lg) en, als gevolg daarvan, het kleine injectievolume dat nodig was voor de behandeling van deze drie lammeren (0,6 ml) in combinatie met het ontbreken van een analyse van ringmonsters van de injectieplaats, werd een aanvullende veiligheidsfactor van 30% noodzakelijk geacht, wat resulteerde in een wachttijd van 28 dagen.

Er wordt opgemerkt dat dit product kan worden gebruikt bij volwassen schapen en dat volwassen schapen met hogere injectievolumes behandeld zouden moeten worden. Aangezien bij het vaststellen van de wachttijd rekening wordt gehouden met de persistentie van residuen op de injectieplaatsen en een hoger injectievolume hogere lokale residuen op injectieplaatsen kan veroorzaken, zou voor volwassen schapen die intramusculair tylosine toegediend krijgen een langere wachttijd vereist zijn. Hoewel volgens de huidige normen residudepletie-onderzoeken moeten worden uitgevoerd bij dieren die representatief zijn voor de doelpopulatie, is het niet mogelijk gebleken om in het kader van deze verwijzingsprocedure dergelijke gegevens te verkrijgen. Daarom zou het een optie zijn om het gebrek aan gegevens bij volwassen schapen te ondervangen door het injectievolume te beperken tot het volume dat wordt gebruikt in het beschikbare residu-onderzoek met Tylosin/Anafasis (0,6 ml). Aangezien beperking van het injectievolume ertoe zou leiden dat volwassen dieren acht- tot tienmaal

⁴ VICH topic GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker-residue-depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)

https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/vich-gl48-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf

⁵ CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - [link](#)

per behandelingsdosis zouden moeten worden geïnjecteerd, wordt dit om praktische redenen en met het oog op het dierenwelzijn niet passend geacht.

Op basis van de beschikbare residugegevens zou voor de behandeling van een schaap van 50 kg een injectievolume van 2,5 ml nodig zijn. Dit komt neer op een ophoping op de injectieplaats van ongeveer viermaal de hoeveelheid tylosine die in het beschikbare residu-onderzoek werd gebruikt (0,6 ml). Op basis van het beschikbare residu-onderzoek is een halfwaardetijd ($T_{1/2}$) van ongeveer twee dagen vastgesteld voor de absorptie vanaf de injectieplaats. Als een grotere injectie in theorie dezelfde absorptiesnelheid zou hebben als is vastgesteld voor een volume van 0,6 ml, dan zou de wachttijd moeten worden verlengd met ongeveer 5 dagen, d.w.z. tot in totaal 33 dagen (de optelsom van 21 dagen, een veiligheidsmarge van 30% en de extra 5 dagen). Desalniettemin is gemeld dat de absorptiesnelheid vanaf de injectieplaats afhankelijk is van een aantal factoren (waaronder injectievolume, hulpstoffen, lipofiliciteit van de werkzame stof) en zonder specifieke residugegevens is het effect van een verhoging van het injectievolume per injectieplaats op de absorptiesnelheid moeilijk te kwantificeren.

Het is vermeldenswaard dat de wachttijd voor schapenvlees voor veel van de producten die binnen het toepassingsgebied van deze procedure vallen, waaronder het generieke product Tylojectin en het referentiegeneesmiddel Tylan 200 waarvoor in Frankrijk een vergunning is verleend, 42 dagen bedraagt. In theorie zou een wachttijd van 42 dagen ruimte bieden voor een daling van de afgiftesnelheid van meer dan 250%. Hoewel deze theoretische berekeningen niet met wetenschappelijke gegevens onderbouwd zijn, kan redelijkerwijs worden aangenomen dat een wachttijd van 42 dagen ervoor zou zorgen dat consumenten niet worden blootgesteld aan zorgwekkende residuen indien het injectievolume beperkt zou worden tot 2,5 ml per injectieplaats.

Daarom, en gezien de hierboven genoemde beperkte gegevens en overwegingen, was het Comité van oordeel dat harmonisering van de wachttijden van 49 van de 50 producten waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft, tot een wachttijd van 42 dagen voor (orgaan)vlees van schapen, een conservatieve benadering zou zijn om de veiligheid voor de consument te waarborgen (d.w.z. om ervoor te zorgen dat residuen op de injectieplaats beneden de vastgestelde MRL voor tylosine-vlees (100 µg/kg) liggen).

Voor schapen van meer dan 50 kg beveelt het CVMP aan dat de dosis verdeeld wordt over twee injectieplaatsen.

Residuepletie in schapenmelk

Er werden geen propriëtaire residuepletie-onderzoeken bij ooien ingediend. Er werden echter wel twee publiek toegankelijke onderzoeken beschikbaar gesteld aan het CVMP. Het eerste onderzoek werd uitgevoerd met 50 mg/ml tylosine (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Tsjechië)⁶. In dit onderzoek werden zeven ooien (Slowaakse merino) gedurende vijf opeenvolgende dagen intramusculair behandeld met Tylosine als base 50 mg per ml in een dosering van 100 mg per 10 kg lg. De melkmonsters werden geanalyseerd met behulp van hogedrukvlloeistofchromatografie met vastefase-extractie. Tijdens de behandeling werden residuen van tylosine aangetroffen in de melk; 36 uur na de laatste toediening lagen deze residuen onder de vastgestelde MRL voor tylosine in koemelk (50 µg/kg) en 48 uur na de laatste behandelingsdosis werden geen tylosine-residuen meer aangetroffen.

Er werd een tweede onderzoek uitgevoerd met Najdi-ooien met 200 mg/ml tylosine (Tylan 200)⁷. Het doel van dit onderzoek was om na één enkele intramusculaire injectie van tylosine in een dosis van 10 mg/kg lg de kinetiek en de residu-afname van tylosine in melk en plasma van melkproducerende

⁶ Nagy, J., Popelka, P., Sokol, J., Turek, P., & Neuschl, J. (2001). The excretion of tylosin residues in ewes milk after its experimental administration. *Folia Veterinaria (Slovak Republic)*.

⁷ Al-Wabel, N. A. (2008). The pharmacokinetics and milk residual behaviour of tylosin in lactating Najdi ewes. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 9(2), 138-143

ooien te beoordelen. De werkelijke residuconcentraties werden echter niet gegeven en het onderzoek werd uitgevoerd met behulp van één enkele injectie in plaats van herhaalde injecties. Daarom concludeerde het Comité dat de gegevens geacht worden een beperkte waarde te hebben binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure.

Hoewel de bovengenoemde residu-onderzoeken beschikbaar zijn gesteld, wordt melk van schapen beschouwd als een minder gangbaar voedselproduct en kunnen de wachttijden voor schapenmelk worden geëxtrapoleerd van die voor koemelk overeenkomstig het CVMP-richtsnoer over gegevensvereisten bij onschadelijkheids- en residuproeven voor geneesmiddelen bestemd voor minder frequente indicaties of voor gebruik in minder gangbare diersoorten (MUMS)/een beperkte markt (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 Rev.1). Deze benadering werd door enkele van de betrokken vergunninghouders voorgesteld en wordt door het CVMP ondersteund.

Verder heeft het JECFA tijdens de 66ste bijeenkomst tylosine beoordeeld en de residudepletie van tylosine in melk van koeien en schapen met elkaar vergeleken (JECFA, 2006⁸). Uit de resultaten blijkt dat de depletie van tylosine-residuen in melk van ooien sneller plaatsvindt dan in melk van koeien. Twee dagen na de laatste dosis werd geen tylosine meer in schapenmelk aangetroffen. Deze gegevens wijzen er derhalve op dat een één-op-één extrapolatie van de wachttijd voor melk van koeien naar ooien gerechtvaardigd is.

Discussie

Er vallen 50 producten binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure. 49 van de betrokken producten hebben een zeer vergelijkbare formulering. De vermelde hulpstoffen voor deze 49 producten zijn benzylalcohol en propyleenglycol (in concentraties die van product tot product enigszins verschillen), alsook kleine concentraties van verschillende pH-regulatoren. Het resterende product bevat polyethyleenglycol 400 in plaats van propyleenglycol. Hoewel kleine verschillen in concentraties van dezelfde hulpstoffen geacht werden geen effect te hebben op de residudepletie vanaf de injectieplaats, kunnen verschillende oplosmiddelen een effect hebben op de viscositeit van de formuleringen en bijgevolg de absorptie van residuen vanaf de injectieplaats beïnvloeden. Aangezien de injectieplaats het bepalende weefsel voor de wachttijd is, kan de extrapolatie van residugegevens van producten die propyleenglycol bevatten naar het product dat polyethyleenglycol 400 bevat, niet worden gerechtvaardigd.

Een GLP-conform residu-onderzoek met tylosine oplossing voor injectie, uitgevoerd bij schapen via intramusculaire toediening, werd ter beschikking gesteld van het CVMP. Dit onderzoek werd uitgevoerd met het product Tylosin/Anafasis, dat als hulpstoffen benzylalcohol en propyleenglycol bevat. Om de bovengenoemde reden konden gegevens uit dit onderzoek derhalve niet worden geëxtrapoleerd naar het enige product dat de hulpstof polyethyleenglycol 400 bevat (Tilocen, vergunninghouder: A. Nikolakopoulos S.A). Hoewel dit onderzoek een aantal tekortkomingen bleek te vertonen (meer in het bijzonder dat het aantal behandelde dieren (n=3) lager was dan op grond van VICH GL 48 vereist was, dat de dieren zeer jong waren (gemiddeld 12 kg lg) en dat de bemonstering van de injectieplaats geen monster van de buitenste ring omvatte), kwam uit de resultaten naar voren dat de injectieplaats het bepalende weefsel voor de wachttijd is en de resultaten van dit residu-onderzoek zijn gebruikt bij het vaststellen van de wachttijden voor 49 van de 50 betrokken producten.

Op dag 21 na toediening van de laatste dosis lagen de residuconcentraties op de injectieplaats allemaal beneden de vastgestelde MRL van 100 µg/kg voor tylosine in schapenvlees. Om bepaalde tekortkomingen in de dataset te verhelpen werd een aanvullende veiligheidsfactor van 30% noodzakelijk geacht, wat resulteerde in een wachttijd van 28 uur. Aangezien het product bij volwassen schapen kan worden gebruikt en er dan hogere injectievolumes nodig zijn, werd daarnaast theoretisch

⁸ http://www.fao.org/tempref/AG/agn/food/tylosin_2006.pdf

berekend dat met het oog op het verhoogde volume dat nodig is voor de behandeling van schapen tot 50 kg lichaamsgewicht, met een maximumvolume van 2,5 ml, een vijf dagen langere wachttijd (d.w.z. in totaal 33 dagen) toereikend zou zijn. De absorptiesnelheid vanaf de injectieplaats is echter afhankelijk van een complex van factoren en zonder specifieke residugegevens is het effect van een verhoging van het injectievolume per injectieplaats op de absorptiesnelheid moeilijk te kwantificeren.

Er wordt opgemerkt dat voor een aantal van de producten binnen deze verwijzingsprocedure voor (orgaan)vlees momenteel een wachttijd van 42 dagen is vastgesteld. Het Comité was van oordeel dat harmonisering van de wachttijden van 49 van de producten waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft, tot een wachttijd van 42 dagen voor (orgaan)vlees van schapen, een conservatieve benadering zou zijn om de veiligheid voor de consument te waarborgen (d.w.z. om ervoor te zorgen dat residuen op de injectieplaats beneden de vastgestelde MRL voor tylosine-vlees (100 µg/kg) liggen), aangezien een wachttijd van 42 dagen ruimte zou bieden voor een daling van de afgiftesnelheid van meer dan 250% en de veiligheid voor de consument zou waarborgen indien het injectievolume zou worden beperkt tot 2,5 ml per injectieplaats. Voor schapen van meer dan 50 kg beveelt het CVMP echter aan dat de dosis verdeeld wordt over twee injectieplaatsen (maximaal injectievolume van 2,5 ml per injectieplaats).

Met betrekking tot de vaststelling van wachttijden voor schapenmelk werden geen propriëtaire residudepletie-onderzoeken bij ooien ingediend. Er werden echter wel twee publiek^{9,10} toegankelijke onderzoeken beschikbaar gesteld aan het CVMP. Eén van deze twee gepubliceerde onderzoeken bevatte geen gegevens die binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure konden worden gebruikt. Uit het andere publiek toegankelijke onderzoek bleek dat residuen in schapenmelk 36 uur na de laatste toediening onder de vastgestelde MRL's voor tylosine in koemelk (50 µg/kg) lagen en dat 48 uur na de laatste behandelingsdosis geen residuen meer werden aangetroffen.

Melk van schapen wordt echter beschouwd als een minder gangbaar voedselproduct en de wachttijden voor schapenmelk kunnen worden geëxtrapoleerd van die voor koemelk overeenkomstig het CVMP-richtsnoer over gegevensvereisten bij onschadelijkheids- en residuproeven voor geneesmiddelen bestemd voor minder frequente indicaties of voor gebruik in minder gangbare diersoorten (MUMS)/een beperkte markt (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 Rev.1). Het referentiegeneesmiddel Tylan 200 heeft een wachttijd van 108 uur voor schapenmelk en dat is dezelfde wachttijd als voor koemelk voor hetzelfde product in de meeste lidstaten. Het CVMP stelt derhalve voor de wachttijd voor de betrokken producten te harmoniseren tot 108 uur overeenkomstig de in het bovengenoemde richtsnoer beschreven benadering.

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 bevatten en die worden geleverd als oplossing voor injectie voor intramusculair gebruik bij schapen, en wachttijden voor (orgaan)vlees en melk afkomstig van behandelde schapen aan te bevelen.

Beoordeling van de voordelen

Hoewel de werkzaamheid van de betrokken producten bij schapen in het kader van deze verwijzing niet specifiek is beoordeeld, worden de producten die hier worden beoordeeld werkzaam geacht voor

⁹ Nagy, J., Popelka, P., Sokol, J., Turek, P., & Neuschl, J. (2001). The excretion of tylosin residues in ewes milk after its experimental administration. *Folia Veterinaria (Slovak Republic)*.

¹⁰ Al-Wabel, N. A. (2008). The pharmacokinetics and milk residual behaviour of tylosin in lactating Najdi ewes. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 9(2), 138-143

de behandeling en preventie van parasitaire aandoeningen, waaronder luchtweginfecties veroorzaakt door grampositieve micro-organismen en mastitis veroorzaakt door grampositieve micro-organismen.

Risicobeoordeling

In deze verwijzingsprocedure werden 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 schapen ((orgaan)vlees en melk), die voor sommige producten mogelijk niet toereikend zijn om residuen van tylosine in alle eetbare weefsels aan het einde van de wachttijd tot onder de goedgekeurde MRL's te laten dalen, wat een risico met zich meebrengt voor consumenten van (orgaan)vlees en melk van schapen die met deze producten zijn behandeld.

Op basis van een propriëtaire residudepletie-onderzoek met weefsels van schapen zou voor 49 betrokken producten een wachttijd van 42 dagen voor (orgaan)vlees van schapen kunnen worden vastgesteld. De gegevens werden geëxtrapoleerd op basis van de samenstelling van de hulpstoffen van de betrokken producten.

Wat schapenmelk betreft, bleek uit literatuurgegevens dat de residudepletie van tylosine in schapenmelk sneller plaatsvindt dan in koemelk. Overeenkomstig de CVMP guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) (CVMP-richtsnoer over gegevensvereisten bij onschadelijkheids- en residuproeven voor geneesmiddelen bestemd voor minder frequente indicaties of voor gebruik in minder gangbare diersoorten (MUMS)/een beperkte markt) is de wachttijd van 108 uur voor koemelk ook vastgesteld als de wachttijd voor schapenmelk.

Voor het product dat de hulpstof polyethyleenglycol 400 bevat (Tilocen, vergunninghouder: A. Nikolakopoulos S.A), waren geen geschikte gegevens over residudepletie beschikbaar om een wachttijd te kunnen vaststellen voor (orgaan)vlees en melk van schapen.

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 schapen. 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 49 producten die benzylalcohol en propyleenglycol bevatten, de verschillen in concentraties niet zullen leiden tot verschillende absorptiesnelheden vanaf de injectieplaats. Aangezien de injectieplaats het bepalende weefsel voor de wachttijd is voor het product dat polyethyleenglycol 400 bevat (Tilocen, vergunninghouder: A. Nikolakopoulos S.A) en gezien het effect van deze hulpstof op de viscositeit van het product, kan een andere absorptiesnelheid van residuen vanaf de injectieplaats echter niet worden uitgesloten. Extrapolatie is derhalve niet gerechtvaardigd.

Een van de bij de procedure betrokken vergunninghouders diende een GLP-conform residudepletie-onderzoek in en hoewel werd vastgesteld dat de onderzoeksopzet een aantal tekortkomingen vertoonde, kon op grond van de gegevens voor 49 van de 50 betrokken producten, d.w.z. voor producten die 50 mg/ml en 200 mg/ml tylosine als oplossing voor injectie voor intramusculair gebruik bij schapen bevatten met benzylalcohol en propyleenglycol als hulpstoffen, voor (orgaan)vlees een wachttijd van 42 dagen worden aanbevolen.

Gegevens uit de literatuur wezen erop dat de residudepletie in melk van schapen sneller plaatsvindt dan in melk van koeien. Melk van schapen wordt beschouwd als een minder gangbaar voedselproduct en overeenkomstig het CVMP-richtsnoer over gegevensvereisten bij onschadelijkheids- en residuproeven voor geneesmiddelen bestemd voor minder frequente indicaties of voor gebruik in minder gangbare diersoorten (MUMS)/een beperkte markt (EMA/CVMP/SWP/66781/2005 Rev.1) is extrapolatie van koemelk naar schapenmelk mogelijk. Op basis van deze benadering kan voor schapenmelk een wachttijd van 108 uur worden vastgesteld.

Het CVMP heeft een aanvullende risicobeperkende maatregel overwogen, namelijk om de maximale injectievolumes voor schapen met een lichaamsgewicht tot 50 kg te beperken tot 2,5 ml. Voor schapen met een lichaamsgewicht van meer dan 50 kg doet het CVMP de aanbeveling de dosis te verdelen over twee injectieplaatsen.

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 49 van de 50 producten, namelijk alle producten die als hulpstoffen benzylalcohol en propyleenglycol bevatten, de wachttijd voor (orgaan)vlees afkomstig van behandelde schapen dient te worden gewijzigd in 42 dagen en de wachttijd voor melk afkomstig van behandelde schapen moet worden gewijzigd in 108 uur om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

De algehele baten-risicoverhouding voor deze 49 geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik blijft positief, met inachtneming van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie (zie bijlage III).

Voor het product Tilocen (vergunninghouder: A. Nikolakopoulos S.A), dat tylosine bevat en wordt geleverd als oplossing voor injectie voor gebruik bij de doeldiersoort schapen, en dat polyethyleenglycol 400 bevat, waren er geen gegevens beschikbaar die konden worden gebruikt om wachttijden vast te stellen die toereikend zijn om te garanderen dat de residuen bij schapen 42 dagen na behandeling onder de vastgestelde MRL's voor tylosine liggen.

Daarom is het Comité van mening dat de baten-risicoverhouding voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik Tilocen (vergunninghouder: A. Nikolakopoulos S.A), dat tylosine bevat en wordt geleverd als oplossing voor injectie voor gebruik bij de doeldiersoort schapen, en dat polyethyleenglycol 400 bevat, door het ontbreken van toereikende gegevens over residudepletie bij schapen niet gunstig genoeg is om een wachttijd van 42 dagen voor (orgaan)vlees van schapen en van 108 uur voor schapenmelk te kunnen rechtvaardigen. Het CVMP beveelt daarom aan de bestaande handelsvergunningen zodanig te wijzigen dat alle verwijzingen naar de doeldiersoort schapen worden verwijderd.

Redenen voor wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters

Overwegende hetgeen volgt:

- op basis van de ingediende gegevens hebben 49 van de betrokken producten een zeer vergelijkbare formulering. De vermelde hulpstoffen voor deze 49 producten zijn benzylalcohol en propyleenglycol, alsook kleine concentraties van verschillende pH-regulatoren. De verschillen in concentraties benzylalcohol en propyleenglycol, en in pH-regulatoren, worden geacht geen effect te hebben op de residu-absorptie vanaf de injectieplaats. Voor slechts één betrokken product (Tilocen, vergunninghouder: A. Nikolakopoulos S.A) wordt het oplosmiddel polyethyleenglycol 400 gebruikt in plaats van propyleenglycol. Aangezien de viscositeit van propyleenglycol en die van polyethyleenglycol 400 verschillend zijn, kan een significant effect op de absorptie en de residudepletie vanaf de injectieplaats, en bijgevolg op de wachttijden, niet worden uitgesloten;

- er werd een GLP-conform residu-onderzoek ingediend dat werd uitgevoerd met tylosine oplossing voor injectie, dat intramusculair bij schapen wordt gebruikt, en op basis waarvan voor 49 betrokken producten, d.w.z. de producten met de hulpstoffen benzylalcohol en propyleenglycol, wachttijden konden worden vastgesteld voor (orgaan)vlees van behandelde schapen. Deze wachttijd werd voor de consument toereikend en veilig geacht voor zover het injectievolume beperkt was;
- er werd geen geschikt passend residuepletie-onderzoek beschikbaar gesteld waarvan de resultaten konden worden geëxtrapoleerd naar het betrokken product Tilocen (vergunninghouder: A. Nikolakopoulos S.A), dat tylosine bevat en wordt geleverd als oplossing voor injectie voor gebruik bij de doeldiersoort schapen, en dat als hulpstof polyethyleenglycol 400 bevat;
- melk van schapen is een minder gangbaar voedselproduct en de wachttijden voor schapenmelk kunnen worden geëxtrapoleerd van die voor koemelk. Bovendien bleek uit publiek toegankelijke gegevens dat de depletie van residuen in schapenmelk sneller plaatsvindt dan in koemelk en dat 48 uur na de laatste behandelingsdosis geen residuen meer werden aangetroffen;
- op grond van de beschikbare gegevens was het CVMP van oordeel dat de wachttijden voor (orgaan)vlees en melk afkomstig van behandelde schapen dienen te worden gewijzigd om voor alle betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals genoemd in bijlage I, behalve voor Tilocen (vergunninghouder: A. Nikolakopoulos S.A), de veiligheid voor de consument te waarborgen;
- op grond van de beschikbare gegevens was het CVMP van oordeel dat de wachttijden voor (orgaan)vlees en melk afkomstig van behandelde schapen niet kan worden vastgesteld voor Tilocen (vergunninghouder: A. Nikolakopoulos S.A), zoals genoemd in bijlage I;

heeft het CVMP wijzigingen aanbevolen van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tylosine bevatten en die worden geleverd als oplossing voor injectie voor intramusculair gebruik bij schapen, 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 Tilocen vermeld in bijlage I (vergunninghouder: Nikolakopoulos S.A)

Alle verwijzingen naar de doeldiersoort schapen dienen te worden verwijderd uit de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter.

B. Voor alle overige in bijlage I genoemde producten

Samenvatting van de productkenmerken

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor schapen van meer dan 50 kg lichaamsgewicht moet de injectie worden verdeeld over twee injectieplaatsen (maximaal injectievolume van 2,5 ml per injectieplaats).

4.11 Wachtijd(en)

Schapen:

(Orgaan)vlees: 42 dagen.

Melk: 108 uur

Etikettering

8. WACHTTIJD

Schapen:

(Orgaan)vlees: 42 dagen.

Melk: 108 uur

Bijsluiter

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

Voor schapen van meer dan 50 kg lichaamsgewicht moet de injectie worden verdeeld over twee injectieplaatsen (maximaal injectievolume van 2,5 ml per injectieplaats).

10. WACHTTIJD

Schapen:

(Orgaan)vlees: 42 dagen.

Melk: 108 uur