

Vedlegg I

Liste over navn, farmasøytisk form, veterinærmedisinets styrke, dyrearter, administrasjonsvei, søker i medlemslandene

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Østerrike	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Østerrike	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Østerrike	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Tylan 200 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosin- base	200 mg/ml	injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Østerrike	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Østerrike	Vetoquinol Österreich GmbH Gußhausstraße 14/5 1040 Vienna Austria	Tylucyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Belgia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Belgia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Belgia	Eli Lilly Benelux NV Division Elanco Animal Health Markiesstraat 1 B-1000 Brussel Belgium	Tylan 200	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Belgia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Belgia	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Bulgaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	PHARMASIN 50 solution for injection	Tylosin- base	50 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Bulgaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -50 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tylosin- base	50 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Bulgaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Bulgaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Bulgaria	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Bulgaria	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pighs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Kroatia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet, 200 mg/ml, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Kroatia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl, 200 mg/mL, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Kypros	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilosin 200 mg/ml Solution for Injection for pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Kypros	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και χοίρους	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tsjekkia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet, 200mg/ml, Injekční roztok pro skot a prasata	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tsjekkia	Vétoquinol s. r. o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	Tylucyl 200 mg/ml injekční roztok pro skot a prasata	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Danmark	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Danmark	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	TILJET	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Danmark	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet.	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Danmark	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Tylamasin	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Danmark	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 2100 København Ø Denmark	Tylucyl	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Estland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Estland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Estland	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Finland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Finland	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan vet	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Frankrike	Aniserve GmbH Geyerspergerstr. 27 80689 Munchen Germany	TYLOVECTIN 200 SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Frankrike	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Frankrike	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Frankrike	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Frankrike	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Frankrike	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution injectable pour bovis ovins caprins et porcins	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Frankrike	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Frankrike	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Tylobel 25%	Tylosin- base	250 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tyskland	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tyskland	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tyskland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goates	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tyskland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Tylan 200	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tyskland	Selectavet Dr. Otto Fischer Am Kögelberg 5 D-83629 Weyarn/Holzolling Germany	Tylosel-200	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Tyskland	Vetoquinol GmbH Reichenbachstr. 1 D-85737 Ismaning Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Hellas	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Hellas	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455 Alimos Greece	Tiljet	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Hellas	Eli Lilly Regional Operations GmbH, Elanco Animal Health, Kölblgasse 8 – 10, 1030 Vienna, Austria	Tylan 200	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Hellas	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Hellas	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Ungarn	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Ungarn	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest Hungary	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Ungarn	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Ungarn	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Irland	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Irland	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Irland	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Irland	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Irland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Irland	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	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Italia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Italia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 20, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini, cani.	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Italia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Italia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ierland	Bilovet 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Italia	Eli Lilly Italia SpA Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino - FI Italy	TYLAN® 200, 200 mg/ml soluzione iniettabile, per bovini e suini.	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Italia	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	SUPRATIL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Italia	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	VETIL, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini e cani	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Italia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Italia	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Latvia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tylosine Ceva 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Latvia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, aitām, kazām un cūkām	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Latvia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Litauen	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tilject 200 mg/ml injekcinis tirpals galvijams ir kiaulēms.	Tylosin- base	200 mg/ml	Injektsjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Litauen	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tylosin- base	200 mg/ml	Injektsjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Litauen	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tylosin- base	50 mg/ml	Injektsjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Litauen	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Tylosin- base	200 mg/ml	Injektsjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Luxembourg	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tylosin- base	200 mg/ml	Injektsjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Luxembourg	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosin- base	200 mg/ml	Injektsjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Luxembourg	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Luxembourg	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Nederland	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 mg oplossing voor injectie voor runderen, geitenen varkens	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
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	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Nederland	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200 injectie oplossing voor injectie voor rund, kalf en varken	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Nederland	Floris Veterinaire Produkten B.V. Kempelandstraat 33-35 5262 GK Vught The Netherlands	Tylosine 20% P.I.	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Nederland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosin- base	200 mg/ml	Injektsjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Nederland	Vetoquinol B.V. Postbus 3191 Hertogenbosch 5232 DD's Hertogenbosch The Netherlands	Tylucyl 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens.	Tylosin- base	200 mg/ml	Injektsjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Norge	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosin- base	200 mg/ml	Injektsjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Polen	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylosin- base	200 mg/ml	Injektsjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
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	Tylosin- base	200 mg/ml	Injektsjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Polen	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosin- base	200 mg/ml	Injektsjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Polen	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 200	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Polen	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 50	Tylosin- base	50mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Polen	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Portugal	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Portugal	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
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	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
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	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Portugal	Vétoquinol, Unipessoal Lda. Rua Consiglieri Pedroso, 123- Edifício H 2730-056 Barcarena Portugal	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Romania	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Romania	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Romania	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Romania	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Slovakia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Slovakia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Slovakia	Vétoquinol s.r.o Zámečnická 411 288 02 Nymburg Česká Republika	TYLUCIL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Slovenia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Slovenia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Spania	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Spania	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Spania	Ceva Salud Animal, S.A. Avinguda Diagonal, 609 - 615 08028 Barcelona Spain	TYLJET 200 MG/ML SOLUTION FOR INJECTION FOR CATTLE AND PIGS	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Spania	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	TRELAON 200.000 UI/ml SOLUCION INYECTABLE	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Spania	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Spania	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	TILOSINA 200 mg/ml GANADEXIL solucion inyectable	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Spania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TILOSIVEN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Spania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TISERGEN 200 mg/ml	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Spania	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	TILOSUL	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Spania	Mevet Polígono Ind El Segre Avenida de la Industria, Parc 410 25191 Lleida, Lérida Spain	TILOVALL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Spania	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	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Sverige	Ceva Animal Health AB Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sweden	TILJET	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Sverige	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Sverige	Vetoquinol Scandinavia AB Torgattan 2 26521 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Storbritannia	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 Solution for Injection for Cattle, Goats and Pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Medlemsstat EU/EØS	Søker / innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Storbritannia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Storbritannia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Storbritannia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Storbritannia	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL UK	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk
Storbritannia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin- base	200 mg/ml	Injeksjonsvæske, oppløsning	Svin	Intramuskulær bruk

Vedlegg II

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring av preparatomtalene

Generell oppsummering av den vitenskapelige vurderingen av veterinærpreparater som inneholder tylosinbase (som eneste virkestoff) presentert som injeksjonsvæsker, oppløsning, til intramuskulær bruk hos svin (se vedlegg I)

1. Innledning

Tylosin er et makrolidantibiotikum som produseres av *Streptomyces fradiae*. Det er aktivt hovedsakelig mot grampositive bakterier og mykoplasmaer. Det er ikke effektivt mot *Enterobacteriaceae*. Tylosin og dets fosfat- og tartratsalter brukes i veterinærpreparater til behandling av sykdommer forårsaket av følsomme organismer. Det kan gis oralt eller parenteralt. Makrolider er kategorisert som kritisk viktige antimikrobielle stoffer i både human- og veterinærmedisin, men tylosin brukes ikke i humanmedisin.

Det ble inngitt søknader i henhold til artikkel 13 nr. 1 i direktiv 2001/82/EF, dvs. en generisk søknad, om en markedsføringstillatelse etter den desentraliserte prosedyren for to veterinærpreparater, med Frankrike som referansemedlemsstat (FR/V/0325/001/DC og FR/V/0326/001/DC).

Referansepreparatet var Tylan 200 injiserbar oppløsning, som er blitt godkjent i flere medlemsstater. Under de desentraliserte prosedyrene framgikk det at det er forskjellige godkjente tilbakeholdelsestider for svin for «Tylan 200 injiserbar oppløsning» i EU, fra 5 til 46 dager. Det ble dessuten bemerket at i visse medlemsstater er injeksjonsvolumet begrenset, mens det ikke er det i andre medlemsstater. Doseringen av de forskjellige preparatene varierer også fra 10 til 20 mg/kg kroppsvekt per døgn intramuskulært, gitt i løpet av 3 til 5 dager. De fleste preparater (124 av 132) skal gis ved 10 mg/kg kroppsvekt per døgn. For fire preparater er den anbefalte doseringen 20 mg/kg kroppsvekt per døgn, og for de øvrige fire preparatene er den 10 mg/kg kroppsvekt, to ganger per døgn.

Frankrike fant at det var nødvendig å henvise saken til CVMP for å ivareta forbrukervernet i EU, og ba komiteen gjennomgå alle tilgjengelige data om nedbryting av restmengder og anbefale en tilbakeholdelsestid for alle veterinærpreparater som inneholder tylosinbase (som eneste virkestoff) presentert som injeksjonsvæsker, oppløsning, til intramuskulær bruk hos svin.

2. Drøftelse av de foreliggende data

Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Det ble mottatt opplysninger om sammensetningen av de berørte preparatene (n = 132). For 127 preparater er konsentrasjonen av tylosin 200 mg tylosinbase/ml. For fire preparater er konsentrasjonen 50 mg tylosinbase/ml, og for ett preparat er den 250 mg tylosinbase/ml.

Uavhengig av tylosinstyrken er sammensetningen av alle de berørte preparatene svært lik. Alle sammensetningene har propylenglykol og vann som viktigste hjelpestoffer, og benzylalkohol og/eller etanol som konserveringsmidler, som finnes i preparatet ved svært lave konsentrasjoner. Propylenglykol finnes ved forskjellige konsentrasjoner, men innenfor et område som ikke forventes å påvirke preparatets viskositet og følgelig virkestoffets opptak vesentlig. Tross konsentrasjonen av propylenglykol eller typen konserveringsmiddel har alle preparatene lignende mål-pH-verdier, og preparatenes tetthet ligger svært nær tettheten til vann. Det forventes derfor at alle sammensetningene har samme atferd med hensyn til opptak på injeksjonsstedet.

Nedbryting av restmengder i kjøtt og slakteavfall fra svin

Sju undersøkelser av restmengder utført hos svin er tilgjengelige der det brukes tylosin som injiserbar oppløsning gitt intramuskulært. Seks undersøkelser ble gjennomført med enten Tylan 200 mg/ml, Tisergen 200 mg/ml, Bilosin 200 mg/ml eller Tilosina 200 mg/ml. I én undersøkelse er det benyttede preparatets sammensetning ikke kjent.

To undersøkelser av nedbryting av restmengder utført i henhold til god laboratoriepraksis (GLP) var tilgjengelige. En av undersøkelsene ble gjennomført i 1990, med preparatet Tylan 200 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning. De behandlede svinene hadde en kroppsvekt mellom 19 og 26 kg. Grupper à 6 dyr ble behandlet ved en dose på 10 mg/kg kroppsvekt én gang per døgn i 5 dager, med et største injeksjonsvolum på 1,3 ml. Dyrene ble slaktet etter 6 timer og på dag 3, 7, 14 og 28 etter behandling. Nyre, lever, hud + fett, muskel og injeksjonssted (kjerne 200 g) ble analysert ved hjelp av en HPLC-UV-metode for restmengder av tylosin, med en mengdebestemmelsesgrense på 50 µg/kg (dvs. halvparten av grenseverdien for restmengder (MRL) på 100 µg/kg). Etter 3 dager ble tylosin påvist bare på injeksjonsstedet. Sju dager etter den siste injeksjonen var restmengdene i alle prøvene fra injeksjonsstedet under MRL. Fra denne undersøkelsen er tilbakeholdelsestiden som kan fastsettes for en dosering på 10 mg/kg kroppsvekt per døgn i 5 sammenhengende dager, og beregnet basert på den «alternative» metoden til bestemmelse av tilbakeholdelsestiden, i samsvar med CVMPs rettleiding for tilnærming mot harmonisering av tilbakeholdelsestider (EMA/CVMP/036/95)¹, med et sikkerhetsspenn på 30 prosent, 10 dager. Største injeksjonsvolum som er testet i denne undersøkelsen (1,3 ml), er imidlertid mindre enn det anbefalte volumet fordi dyrene i undersøkelsen var lette (VICH GL 48 anbefaler at svinene skal være 40–80 kg). Dersom dette skulle ekstrapoleres til større svin (oppføringssvin eller purker), ville totaldosen følgelig måtte deles opp og medføre flere injeksjoner, noe som ikke vurderes som et mulig alternativ. Det vurderes derfor at denne undersøkelsen ikke kan brukes til å bestemme en tilbakeholdelsestid for svin for de aktuelle preparatene i denne henvisningen.

Den andre undersøkelsen av nedbryting av restmengder utført i henhold til GLP ble gjennomført i 2010 med preparatet Tisergen 200 mg/ml. Undersøkelsen ble hovedsakelig gjennomført i samsvar med gjeldende standarder. Noen av prøvene fra injeksjonssteder fra behandlede svin var imidlertid under vektene anbefalt i CVMPs rettleiding på 500 g ±20 prosent for kjerneprøven og 300 g ±20 prosent (EMA/CVMP/542/03)², og var 366–440 g (kjerneprøve) og 215–288 g (prøve fra omkring injeksjonssted). Forsøkspreparatets PH (fra analysesertifikatet) var litt surere enn rapportert for Tisergen 200 i spesifikasjonene for det ferdige preparatet, men CVMP fant at den lille forskjellen i pH ikke påvirket resultatene når det gjaldt nedbrytingen av restmengder. Kroppsvekten til svinene som ble brukt i undersøkelsen, var mellom 45,08 og 54,56 kg (i samsvar med anbefalingen i VICH GL 48). Grupper à 6 dyr ble behandlet ved en dose på 20 mg/kg kroppsvekt én gang per døgn i 5 dager, med et største injeksjonsvolum på 5,5 ml. Dyrene ble slaktet på dag 7, 12, 17, 22 og 27 etter behandling. Nyre, lever, hud + fett, muskel og injeksjonssted (kjerne og omkring) ble analysert ved hjelp av en validert HPLC-UV-metode for tylosin A, markørresten, med en mengdebestemmelsesgrense på 50 µg/kg (halvparten av MRL-verdien). Kvantifiserbare nivåer av tylosin A ble målt bare i prøver fra de to første slaktetidspunktene (7 dager og 12 dager etter behandling). I muskel, lever, nyre og hud + fett var tylosin A-konsentrasjonene under MRL (100 µg/kg) til enhver tid. På injeksjonsstedet var tylosin A-konsentrasjonene over mengdebestemmelsesgrensen i 5 av 6 prøver, og over MRL hos 2 av 6 dyr på dag 7 etter behandling. På dag 12 etter behandling var bare én prøve over mengdebestemmelsesgrensen. Tilbakeholdelsestiden som kan utledes av dataene fra denne undersøkelsen, basert på en dosering på 20 mg/kg kroppsvekt per døgn for 5 sammenhengende

¹ CVMPs rettleiding for tilnærming mot harmonisering av tilbakeholdelsestider (EMA/CVMP/036/95) – [lenke](#)

² CVMPs rettleiding for restmengder på injeksjonsstedet (EMA/CVMP/542/03-FINAL) – [lenke](#)

dager, og ved hjelp av den «alternative» metoden med et sikkerhetsspenn på 30 prosent (idet det tas hensyn til prøven over LOQ på dag 12), er 16 dager med et begrenset injeksjonsvolum på 5 ml.

En tredje undersøkelse, som ikke ble utført i henhold til GLP, ble gjennomført i 1992 med preparatet Bilosin 200 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning. Utformingen av denne undersøkelsen er ikke i samsvar med gjeldende standarder. Kroppsvekten til svinene som ble brukt i undersøkelsen, var mellom 64 og 77 kg. Grupper à 4 dyr ble behandlet ved en dose på 5 ml av preparatet per dyr, dvs. 12,5–15,6 mg/kg hver 12. time i 3 dager, og slaktet på dag 7, 14 og 21 etter behandling. Nyre, lever, muskel og injeksjonssted ble analysert ved hjelp av en delvis validert mikrobiologisk metode for tylosin, med en påvisningsgrense på 200 µg/kg (dvs. to ganger MRL). I muskel og nyre var alle tylosinkonsentrasjoner under påvisningsgrensen til enhver tid. På injeksjonsstedet var tylosinkonsentrasjonene høyere enn påvisningsgrensen og MRL hos to dyr på dag 7 etter behandling, og ble deretter redusert under påvisningsgrensen på dag 14 og 21. I leveren var tylosinkonsentrasjonene høyere enn påvisningsgrensen og MRL hos alle dyr 7 dager etter behandling, og hos tre dyr på dag 14 etter behandling (mellom 210 og 320 µg/kg), og ble deretter redusert under påvisningsgrensen på dag 21. Resultatene fra denne undersøkelsen er vanskelige å tolke ettersom det ikke kan anslås hvilken andel av tylosinkonsentrasjonen påvist med denne metoden som er tylosin A (ettersom markørresten for MRL er tylosin A). Stoffskiftet i leveren er viktig, og det er sannsynlig at andelen tylosin A minsker sammenlignet med andelen i det opprinnelige preparatet. For eksempel viser data fra kalver at 4 timer etter en intramuskulær tilførsel representerer tylosin A 36,7 prosent, 31 prosent og 70 prosent av de mikrobiologiske restmengdene i henholdsvis nyre, lever og muskel, men ingen informasjon om injeksjonen er tilgjengelig (EMA, 1997)³. CVMP finner at ingen pålitelig tilbakeholdelsestid kan fastslås fra denne undersøkelsen. Det er på grunn av de ovennevnte manglene, men hovedsakelig fordi den mikrobiologiske metoden for å påvise restmengder av tylosin brukes, og fordi den tilknyttede høye påvisningsgrensen er over MRL.

To undersøkelser av restmengder hos svin, som ikke ble utført i henhold til GLP, ble gjennomført i 1993, med preparatet Bilosin 200 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning. Utformingen av disse undersøkelsene er ikke i samsvar med gjeldende standarder. Kroppsvekten til svin som ble brukt i undersøkelsen, var mellom 63,50 og 82,55 kg. Grupper à 4 dyr ble behandlet ved en dose på 5 ml av preparatet per dyr, dvs. 12,1 til 15,7 mg/kg to ganger per døgn i 3 dager, og slaktet på dag 21, 28 og 35 etter behandling. Nyre, lever, fett, hud, muskel og injeksjonssted (ingen informasjon om prøve fra injeksjonsstedet er tilgjengelig) ble analysert ved hjelp av en delvis validert mikrobiologisk metode for tylosin, med en mengdebestemmelsesgrense på 100 µg/kg (dvs. lik MRL). I muskel, fett, hud, nyre og injeksjonssted var alle tylosinkonsentrasjoner under mengdebestemmelsesgrensen (100 µg/kg) på dag 21, 28 og 35. I leveren var tylosinkonsentrasjonene høyere enn MRL på dag 21 og 28 etter den siste dosen, og ble deretter redusert under MRL på dag 35. Som i den foregående undersøkelsen er resultatene fra disse to undersøkelsene som ikke var i henhold til GLP, vanskelige å tolke og bruke for å fastsette tilbakeholdelsestider, særlig ettersom denne metoden ikke gjør det mulig å anslå hvilken andel av tylosinkonsentrasjonen påvist med denne mikrobiologiske metoden tilsvarer tylosin A. CVMP finner derfor at en pålitelig tilbakeholdelsestid ikke kan fastsettes fra denne undersøkelsen på grunn av de tallrike manglene ved undersøkelsen (særlig bruk av den mikrobiologiske metoden).

En ytterligere fagfellevurdert undersøkelse utført av Prats *et al.* 2002⁴ med Tilosina 200 mg/ml var tilgjengelig. Det er ingen informasjon om GLP-status for undersøkelsen i publikasjonen, og undersøkelsens utforming er ikke i samsvar med alle gjeldende standarder. Svinene hadde en kroppsvekt mellom 28 og 32 kg. Grupper à 4 dyr ble behandlet ved en dose på 10 mg/kg kroppsvekt én gang per døgn i 5 dager, og slaktet på dag 3, 7, 10 og 14 etter behandling. Nyre, lever, hud + fett,

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

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

muskel og injeksjonssted (kjerne 250 g) ble analysert ved hjelp av en HPLC-UV-metode for tylosin A, markørresten, med en mengdebestemmelsesgrense på 50 µg/kg. På dag 10 og dag 14 etter behandling var alle prøvene under mengdebestemmelsesgrensen. I leveren var tylosin A-konsentrasjonene under MRL (100 µg/kg) til enhver tid. I muskelen var én prøve lik MRL på dag 7 etter behandling. I nyre og hud + fett var én prøve over MRL på dag 3 og dag 7 etter behandling. På injeksjonsstedet var tylosin A-konsentrasjonene over MRL i alle prøver på dag 3 og dag 7 etter den siste dosen. Største injeksjonsvolum er anslått å være under 1,6 ml, på bakgrunn av kroppsvekten til dyrene som ble testet. Tilbakeholdelsestiden som kan avledes av dette datasettet, er 13 dager med et begrenset injeksjonsvolum på 1,6 ml basert på den alternative metoden med et 30 prosent sikkerhetsspenn, og i forbindelse med en dose på 10 mg/kg kroppsvekt per dag i 5 sammenhengende dager. Dersom dette skulle ekstrapoleres til større svin (oppfôringssvin eller purker), ville totaldosen følgelig måtte deles opp og medføre flere injeksjoner, noe som ikke vurderes som et mulig alternativ. Det vurderes derfor at denne undersøkelsen ikke kan brukes til å bestemme en tilbakeholdelsestid for svin for de aktuelle preparatene i denne henvisningen.

En ytterligere fagfellevurdert undersøkelse av restmengder hos svin (Moats *et al.* 1985⁵) ble gjennomført med et tylosinpreparat som ingen informasjon om sammensetningen er tilgjengelig for. Undersøkelsens utforming er ikke i samsvar med gjeldende standarder. De behandlede svinene hadde en kroppsvekt mellom 80 og 110 kg. Grupper à 3 dyr ble behandlet med en enkelt dose på 8,8 mg tylosin per kg kroppsvekt, og slaktet etter 4 timer og på dag 1, 2, 4 og 8 etter behandling. Nyre, lever, muskel og injeksjonssted (ingen informasjon om prøven fra injeksjonsstedet er tilgjengelig) ble analysert to måneder etter forsøket (ingen informasjon om lagringsvilkårene og tylosinets holdbarhet er tilgjengelig) ved hjelp av en HPLC-UV-metode for tylosin med en påvisningsgrense under 100 µg/kg, og dessuten ved hjelp av en mikrobiologisk metode for tylosin, med en påvisningsgrense rundt 500 µg/kg og uten tilgjengelige valideringsdata. I muskel, lever og nyre ble ikke tylosinkonsentrasjoner påvist 24 timer etter behandling med noen analytisk metode. På injeksjonsstedet ble ikke tylosinkonsentrasjonene påvist 48 timer etter behandling med noen metode. På grunn av antallet mangler som er identifisert, kunne ikke CVMP utlede en tilbakeholdelsestid fra denne undersøkelsen. Det bemerkes imidlertid at sammenlignet med de andre innmeldte undersøkelsene er det først 48 timer etter behandling at alle restmengder er under MRL. I mangel på informasjon om prøvenes holdbarhet under lagringstiden er dette resultatet imidlertid svært tvilsomt.

En ytterligere undersøkelse av restmengder utført med Tylan 200 er sammenfattet i en av rapportene fra Den felles FAO-WHO-ekspertgruppe for tilsetningsstoffer i næringsmidler (1991)⁶. Denne undersøkelsen ble lagt fram med den opprinnelige søknaden om markedsføringstillatelse for Tylan 200 i Frankrike. Utformingen er ikke i samsvar med gjeldende standarder. De behandlede svinene hadde en kroppsvekt på ca. 120 kg. Grupper à 3 dyr ble behandlet ved en dose på 8,8 mg/kg to ganger per døgn i 3 dager med et største injeksjonsvolum på 5 ml, og slaktet på dag 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28 og 35 etter behandling. Nyre, lever, og injeksjonssted (kjerne: 100–110 g) ble analysert ved hjelp av en mikrobiologisk metode for tylosin, med en mengdebestemmelsesgrense på 100 µg/kg, lik MRL og, som ingen valideringsdata er tilgjengelige for. Restmengder vedvarte lengst på injeksjonsstedet og var fortsatt over MRL på dag 21 etter behandling for 1 av 3 dyr. På dag 28 etter behandling var restmengder i prøver fra injeksjonssted brutt ned til under mengdebestemmelsesgrensen på 100 µg/kg. Det er verdt å bemerke at restmengder i alle andre vev det ble tatt prøve av (nyre og lever), var under respektive MRL-er innen 14 dager etter behandling. Det kunne ikke treffes noen konklusjon basert på denne undersøkelsen på grunn av den svært dårlige rapporteringen og det

⁵ Moats, W. A., Harris, E. W., and 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.

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 January 1991, FAO, Rome 1991, 109-127.

forhold at den var basert på en mikrobiologisk metode som ikke gjør det mulig å anslå hvilken andel av den påviste tylosinkonsentrasjonen som tilsvarer tylosin A.

Drøftelse

132 preparater er omfattet av denne henvisningen. Sammensetningen av alle de berørte preparatene er svært lik, med mindre forskjeller i konsentrasjonene av de benyttede hjelpestoffene og av virkestoffet tylosin. Mindre forskjeller på konsentrasjoner av de samme hjelpestoffene vurderes ikke å ha en innvirkning på nedbryting av restmengder fra injeksjonsstedet. Ettersom sammensetningen av alle preparatene i henvisningen er svært lik, og ettersom mindre forskjeller i konsentrasjoner av tylosin og hjelpestoffer ikke vil påvirke nedbryting av restmengder i vev fra svin, mener CVMP at pålitelige data fra den mest robuste av undersøkelsene kan brukes til å avlede tilbakeholdelsestider for alle berørte preparater i denne henvisningen.

Sju undersøkelser av restmengder hos svin ble gjort tilgjengelige for CVMP. Basert på dataene fra alle tilgjengelige undersøkelser av nedbryting av restmengder fant komiteen også at injeksjonsstedet er det restmengdebestemmende vevet. Fra alle de sju tilgjengelige undersøkelsene finner CVMP at undersøkelsen med preparatet Tisergen 200 mg/ml, som er utført i henhold til GLP og utformet i samsvar med gjeldende standarder, er den mest pålitelig undersøkelsen som er tilgjengelig, og kan brukes til å avlede en tilbakeholdelsestid for svin for alle berørte preparater (selv om pH-en til preparatet i denne undersøkelsen var litt surere enn pH-en rapportert i preparatspesifikasjonene). Fra denne undersøkelsen viser data at på dag 12 etter behandling var bare én prøve over mengdebestemmelsesgrensen på 50 µg/kg, og under MRL (100 µg/kg). En ytterligere sikkerhetsfaktor på 30 prosent ble lagt til ved hjelp av den «alternative» metoden, noe som fører til en tilbakeholdelsestid på 16 dager.

Basert på resultatene fra undersøkelsen av nedbryting av restmengder utført med preparatet Tisergen 200 mg/ml hos svin finner komiteen at en tilbakeholdelsestid på 16 dager, med en grense for injeksjonsvolumet på 5 ml, bør anvendes på preparatene berørt av denne henvisningen som inneholder en tylosinkonsentrasjon på opptil 200 mg tylosinbase per ml. For veterinærpreparatet Tylobel 25 % som inneholder 250 mg tylosinbase per ml (innehaver av markedsføringstillatelsen: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) finner komiteen at samlet mengde injiserbart tylosin som skal gis, bør være likt det som framgår av den andre undersøkelsen av nedbryting av restmengder med preparatet Tisergen 200 mg/ml, og som en tilbakeholdelsestid for alle andre berørte preparater utledes fra. Ettersom den største konsentrasjonen av injisert tylosin i undersøkelsen med preparatet Tisergen 200 mg/ml var 1 g (5 ml * 200 mg/ml), bør største injeksjonsvolum for Tylobel 25 % begrenses til 4 ml. En ytterligere sikkerhetsfaktor på 10 prosent vurderes dermed som relevant for å gjøre rede for eventuell usikkerhet vedrørende innvirkningen av et lavere injeksjonsvolum på opptakshastigheten av tylosin på injeksjonsstedet. Følgelig bør tilbakeholdelsestiden for Tylobel 25 % (innehaver av markedsføringstillatelsen: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) være 18 dager, med en grense for injeksjonsvolumet på 4 ml.

3. Nytte- og risikovurdering

Innledning

CVMP ble bedt om å gjennomgå alle tilgjengelige data om nedbryting av restmengder for veterinærpreparatene som inneholder tylosinbase og presentert som en injeksjonsvæske, oppløsning, til intramuskulær bruk hos svin, og anbefale tilbakeholdelsestider for kjøtt avledet av behandlet svin.

Nyttevurdering

Virkingen av de berørte preparatene hos svin er ikke vurdert spesifikt som en del av denne henvisningen, men preparatene som vurderes, anses å være effektive i behandlingen av tilstander forårsaket av følsomme organismer hos svin.

Risikovurdering

Kvalitet, måldyrsikkerhet, brukersikkerhet og miljørisikoen for de berørte veterinærpreparatene er ikke blitt vurdert i denne henvisningen.

Det er identifisert en risiko vedrørende lengden på de godkjente tilbakeholdelsestidene for svin (kjøtt og slakteavfall), som for noen preparater kan være utilstrekkelig til at restmengder av tylosin faller under de godkjente MRL-ene i alt spiselig vev innen utgangen av tilbakeholdelsestiden, og dermed utgjøre en risiko for forbrukere av kjøtt og slakteavfall fra svin behandlet med disse preparatene.

På grunnlag av en beskyttet undersøkelse av nedbryting av restmengder i vev hos svin kan det utledes en tilbakeholdelsestid for kjøtt og slakteavfall fra svin på 16 dager med en grense for injeksjonsvolumet på 5 ml for alle preparater, bortsett fra preparatet Tylobel 25 % (innehaver av markedsføringstillatelsen: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) der en tilbakeholdelsestid på 18 dager med en grense for injeksjonsvolumet på 4 ml beholdes. Data ble ekstrapolert basert på sammensetningen av hjelpestoffer i de berørte preparatene.

Tiltak for risikostyring eller -begrensning

For å ivareta sikkerheten for forbrukere av mat og matprodukter avledet av dyr behandlet med preparater som inneholder tylosin, har EU-kommisjonen fastsatt MRL-er for tylosin i spiselig vev fra svin. For at tylosinavledede restmengder skal brytes ned under MRL-ene, må det være tilstrekkelig tid mellom behandling og slakting.

Komiteen fant at for de berørte preparatene vil ikke forskjellene i konsentrasjoner av hjelpestoffer føre til forskjellige opptakshastigheter fra injeksjonsstedet.

En pålitelig undersøkelse av nedbryting av restmengder i henhold til GLP ble lagt fram av en av innehaverne av markedsføringstillatelsen som er involvert i prosedyren, og dataene tillot anbefalingen å ha en 16 dagers tilbakeholdelsestid for kjøtt og slakteavfall for 131 berørte preparater, dvs. for preparater som inneholder 50 mg/ml og 200 mg/ml tylosin som en injeksjonsvæske, oppløsning, til intramuskulær bruk hos svin, samtidig som injeksjonsvolumet begrenses til 5 ml, og en 18 dagers tilbakeholdelsestid for kjøtt og slakteavfall for ett berørt preparat (Tylobel 25 % (innehaver av markedsføringstillatelsen: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)), mens injeksjonsvolumet begrenses til 4 ml. Den ytterligere sikkerhetsfaktoren på 10 prosent legges til sistnevnte for å gjøre rede for den høyere styrken av tylosin og dermed gjøre rede for eventuell usikkerhet vedrørende innvirkningen av et lavere injeksjonsvolum på opptakshastigheten av tylosin på injeksjonsstedet.

Evaluerings og konklusjoner om nytte/risiko-forholdet

Etter å ha vurdert grunnlaget for henvisning og de tilgjengelige dataene fant CVMP at for 131 berørte preparater, som nevnt i vedlegg I, bør tilbakeholdelsestidene for kjøtt og slakteavfall avledet av behandlet svin endres til 16 dager og injeksjonsvolumet begrenses til 5 ml. For ett berørt preparat (Tylobel 25 % (innehaver av markedsføringstillatelsen: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)) bør tilbakeholdelsestiden endres til 18 dager og injeksjonsvolumet begrenses til 4 ml.

For alle berørte veterinærpreparater forblir det generelle nytte-risiko-forholdet positivt med forbehold om de anbefalte endringene i preparatinformasjonen (se vedlegg III).

Grunnlag for endring av preparatomtale, merking og pakningsvedlegg

Ut fra følgende betraktninger:

- På grunnlag av de framlagte dataene er sammensetningen av de berørte preparatene svært lik, og data fra en pålitelig undersøkelse av restmengder av tylosin hos svin kan dermed brukes til å fastsette tilbakeholdelsestider for alle berørte preparater.
- Det ble lagt fram en undersøkelse utført i henhold til GLP med tylosin injeksjonsvæske, oppløsning, brukt intramuskulært hos svin, og som det kan fastsettes tilbakeholdelsestider for kjøtt og slakteavfall av behandlet svin for alle berørte preparater for, som nevnt i vedlegg I. Tilbakeholdelsestider ble vurdert som tilstrekkelige til å ivareta forbrukervernet når injeksjonsvolumet var begrenset.
- På grunnlag av dataene om nedbryting av restmengder hos svin fant CVMP at tilbakeholdelsestidene for tylosin for kjøtt og slakteavfall avledet av behandlet svin bør endres for å ivareta forbrukervernet, som nevnt i vedlegg III.
- CVMP fant at det generelle nytte-risiko-forholdet for preparatene under denne prosedyren (se vedlegg I) forblir positivt med forbehold om endringer i preparatinformasjonen.

har CVMP anbefalt endringer av markedsføringstillatelsene for veterinærpreparater som inneholder tylosinbase (som eneste virkestoff) presentert som injeksjonsvæsker, oppløsning, til intramuskulær bruk hos svin (se vedlegg I) for å endre preparatomtalene, merkingen og pakningsvedleggene i samsvar med de anbefalte endringene i preparatinformasjonen som angitt i vedlegg III.

Vedlegg III

Endringer i de relevante avsnittene i preparatomtale, merking og pakningsvedlegg

A. For Tylobel 25 % angitt i vedlegg I (innehaver av markedsføringstillatelsen: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)

4.9 Dosering og tilførselsvei

Ikke gi mer enn 4 ml per injeksjonssted hos svin.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Svin:

Kjøtt og slakteavfall: 18 dager.

Merking

8. TILBAKEHOLDELSESTID

Svin:

Kjøtt og slakteavfall: 18 dager.

Pakningsvedlegg

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

Ikke gi mer enn 4 ml per injeksjonssted hos svin.

10. TILBAKEHOLDELSESTID

Svin:

Kjøtt og slakteavfall: 18 dager.

B. For alle andre preparater oppført i vedlegg I

Preparatomtale

4.9 Dosering og tilførselsvei

Ikke gi mer enn 5 ml per injeksjonssted hos svin.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Svin:

Kjøtt og slakteavfall: 16 dager.

Merking

8. TILBAKEHOLDELSESTID

Svin:

Kjøtt og slakteavfall: 16 dager.

Pakningsvedlegg

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

Ikke gi mer enn 5 ml per injeksjonssted hos svin.

10. TILBAKEHOLDELSESTID

Svin:

Kjøtt og slakteavfall: 16 dager