

Bilaga I

Förteckning över de veterinärmedicinska läkemedlens namn, läkemedelsformer, styrkor, djurslag, administreringsvägar och sökande/innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsväg
Österrike	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Österrike	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injektionsvätska. lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Österrike	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosin	Injektionsvätska. lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, kalvar, får, getter, svin, hundar	i.m.
Belgien	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosin	Injektionsvätska. lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.
Belgien	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosin	Injektionsvätska. lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsväg
Bulgarien	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Kroatien	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Cypern	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Danmark	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Danmark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Danmark	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsväg
Estland	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Finland	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Frankrike	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Frankrike	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Frankrike	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsväg
Frankrike	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Frankrike	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Tyskland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Tyskland	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Tyskland	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsväg
Tyskland	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.
Grekland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Ungern	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Ungern	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Ungern	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsväg
Irland	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.
Irland	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Irland	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Irland	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.
Italien	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsväg
Italien	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin, hundar	i.m.
Italien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Italien	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.
Italien	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Lettland	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsväg
Nederländerna	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Polen	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Polen	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsväg
Portugal	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda R. Cesário Verde, 5 - piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 Queijas Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.
Rumänien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsväg
Rumänien	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.
Slovakien	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Slovakien	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.
Slovenien	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Spanien	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsväg
Spanien	VETOQUINOL ESPECIALIDADES VETERINARIAS, S.A. A. Fuencarral Alcobendas km 15 700 Edificio Europa I Portal 3 2º5 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	TYLUCIL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Får Getter Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Spanien	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur får getter svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Sverige	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)
Storbritannien	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Administreringsväg
Storbritannien	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur, svin	i.m.
Storbritannien	Vetoquinol UK Ltd Vetoquinol House Great Slade Buckingham Industrial Park Buckingham MK18 1PA United Kingdom	Tylucyl 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosin	Injektionsvätska, lösning	200,000 IU/ml	Nötkreatur Svin	i.m. långsam i.v. (nötkreatur)

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosin som administreras parenteralt och är avsedda för behandling av bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp. (se bilaga I)

1. Inledning

Tylosin är ett makrolidantibiotikum som bildas av *Streptomyces fradiae*. Det är främst verksamt mot grampositiva bakterier och mykoplasma. Det har ingen verkan mot *Enterobacteriaceae*. Tylosin och dess fosfat- och tartratsalter används i veterinärmedicinska läkemedel för behandling av sjukdomar som orsakats av organismer som är känsliga för dessa substanser. Det kan ges peroralt eller parenteralt. Makrolider beskrivs som kritiskt viktiga antimikrobiella medel både inom human- och veterinärmedicinen, men tylosin används inte i humanläkemedel.

Finland noterade att det finns veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosin som administreras parenteralt och är avsedda för behandling av bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp. (eller *Mycoplasma bovis*) som för närvarande är godkända eller inväntar godkännande i EU.

Mastit som orsakas av *M. bovis* skiljer sig på flera sätt från infektioner orsakade av de flesta vanligare mastitpatogenerna (t.ex. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Ofta drabbas mer än en juverfjärdedel, med en tydlig förlust i mjölkproduktionen. Patogenen är mycket smittsam och orsakar svåra ekonomiska förluster.

Finland noterade att den aktuella vetenskapliga litteraturen inte ger stöd för indikationen "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma bovis*", men att det istället allmänt uttrycks att det inte finns några antimikrobiella behandlingsalternativ för bovin mastit orsakad av mykoplasma.

Finland fann att en ineffektiv behandling av mykoplasma-mastit med tylosin utgör en allvarlig hälsorisk för djur och människor eftersom den fördröjer den korrekta diagnosen, gör det möjligt för patogenen att spridas till andra kor, förhindrar effektiva/återhållsamma kontrollåtgärder samt ökar risken för utveckling av antimikrobiell resistens till följd av onödig användning av antimikrobiella medel.

Finland inledde därför ett skiljedomsförfarande den 22 juni 2016 enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG, för veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosin som administreras parenteralt och är avsedda för behandling av bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp. Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) ombads överväga de tillgängliga uppgifterna och de aktuella vetenskapliga rönen, samt yttra sig om huruvida indikationen "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp." bör beviljas, kvarstå, ändras eller avlägsnas från produktinformationen till de tidigare nämnda produkterna.

2. Diskussion om tillgängliga data

Användningen av tylosin som ett veterinärmedicinskt läkemedel har diskuterats i "CVMP reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health" (CVMP:s diskussionsunderlag om användningen av makrolider, linkosamider och streptograminer (MLS) till livsmedelsproducerande djur inom EU: utveckling av resistens och inverkan på människors och djurs hälsa) (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Kommittén fann att indikationen för användning helst bör

¹ CVMP reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

begränsas till där effekten har bevisats och att allmänna indikationer utan en solid klinisk grund bör undvikas. Vad gäller gamla produkter med sparsamma data bör man i tillämpliga fall se över och ändra indikationerna mot bakgrund av de aktuella vetenskapliga rönen.

Ingen av de berörda sökandena/innehavarna av godkännande för försäljning lämnade i detta förfarande in data till stöd för användningen av parenteralt administrerat tylosin vid behandlingen av bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp. Innehavaren av godkännande för försäljning av referensläkemedlet "Tylan 200 mg/ml", Elanco Animal Health, instämde i de påtalade betänkligheterna och fann att det saknas tillförlitliga prekliniska och kliniska data till stöd för respektive indikation. Denna innehavare av godkännande för försäljning föreslog därför att *Mycoplasma* spp. bör avlägsnas från indikationerna bovin mastit för de berörda läkemedlen med injicerbart tylosin inom EU.

Mycoplasma spp. orsakar många olika infektioner över hela världen, såsom respiratorisk sjukdom, otitis media, artrit och mastit hos nötkreatur. Den främsta patogenen bland arterna är *Mycoplasma bovis* som först isolerades från bovin mastit i USA på 1960-talet. Den har sedan dess spridit sig till nötkreatur runt om i världen och blivit känd för att orsaka svåra ekonomiska förluster i de drabbade besättningarna.

Mastit orsakad av *M. bovis* skiljer sig på flera sätt från infektioner som orsakas av de flesta av de vanligare mastitpatogenerna (t.ex. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). *M. bovis* är en mycket smittsam juverpatogen som vanligtvis orsakar mastit som drabbar flera juverfjärdedelar genom sin förmåga till hematologisk spridning. De kliniska tecknen varierar men mjölkförlusten är oftast betydande. Infekterade kor kan verka normala utåt, med få kliniska tecken, också i allvarliga fall. Den påverkade mjölken kan verka normal, men kan också vara purulent och/eller innehålla onormala och missfärgade utsöndringar. Förutom att spridas till andra fjärdedelar, kan mykoplasma även spridas hematologiskt till andra delar av kroppen, t.ex. till leder, luftvägarna och öronen. Mykoplasma sprids också lätt genom infekterad mjölk eller mjölkningsutrustning, så att oupptäckt eller otillräckligt behandlad mastit hos en ko slutligen kan leda till multipla infektioner hos djur i olika ålder.

Mykoplasma växer inte på konventionella substrat, vilket hindrar diagnosen. I stället krävs specialsubstrat och -atmosfär, och inkubationstiden är lång (7-10 dagar). Av samma skäl är det svårt att genomföra känslighetstester för *Mycoplasma* spp. När tylosin först godkändes för veterinärmedicinsk användning fanns det ingen internationellt avtalad metod för känslighetstester, och detta saknas fortfarande.

Nuvarande tekniker såsom polymeraskedjereaktion (PCR) har avsevärt påskyndat identifieringen av *M. bovis*. Analys tiden har sänkts till timmar jämfört med de nästan två veckor som krävs vid konventionell odling. Screening av mjölk i leveranstankar kan användas för att upptäcka infektioner i besättningen och med hjälp av poolad och/eller enskild provtagning spåras bärardjuren ännu längre.

Trots den förbättrade diagnostekniken, kvarstår den stora utmaningen vid diagnosen av mykoplasma-mastit (och bedömningen av framgångarna för den antimikrobiella behandlingen) att patogenen kan utsöndras intermittent i mjölken hos infekterade kor.

1977 beskrev Jasper ² sjukdomens naturliga utläkning som oförutsägbar och konstaterade att det finns en risk för att kor intermittent utsöndrar patogener. Dessa rön har sedan dess verifierats. I studien av Biddle *et al.*, 2003³, insamlades dagliga mjölkprover under 28 dagar från 10 mjölkkor som smittats med *Mycoplasma* spp., som placerades direkt på plattor på mykoplasma-agar för utvärdering av utsöndringsmönstren. 29 procent av de sammanförda proven (81/280) och 43 procent av mjölkproven från juverfjärdedelar (433/1008) visade inte på någon tillväxt av mykoplasma. Författarna fann att

² Jasper 1977. *Mycoplasma* and mycoplasma mastitis; JAVMA 1977 Vol. 170 No.10: 1167-1171

³ Biddle MK, Fox LK, Hancock D 2003. Patterns of mycoplasma shedding in the milk of dairy cows with intramammary mycoplasma infection. J Am Vet Med Association 2003, 223 (8) 1163-1166

riskerna för en felaktig diagnos ökar om multipla mjölkprov inte testas. Ett negativt odlingsresultat efter behandlingen kan tidigare ha feltolkats som bakteriologisk läkning, även om man idag mycket väl känner till detta som ett kännetecken för infektionen.

Jasper var också en av de första som ifrågasatte effekten av antimikrobiella medel vid behandlingen av mykoplasma-mastit. Han rapporterade tester av olika antimikrobiella medel, däribland tylosin. Det finns bara knäpphändiga uppgifter om behandlingsexperimenten, men totalt sett beskrev han resultaten som mindre givande. Procentandelen kor som var *M. bovis*-positiva efter 5 dagar av behandling med tylosin (3 g/ko/dag i.m.) var så hög som 53 procent (8/15) (Jasper (1977)). Dosen 3 g/ko/dag ligger inom det allmänt godkända dosintervallet i Europa, dvs. 4-10 mg/kg/dag i.m.

En grundlig litteratursökning för att finna nya data om effekten av tylosin vid behandlingen av mykoplasma-mastit avslöjade inga ursprungliga studier. Istället har flera övergripande artiklar publicerats om granskningen av mykoplasma-mastit (Pfützner och Sachse (1996)⁴, Nicholas och Ayling (2003)⁵, Gonzalez och Wilson (2003)⁶, Maunsell *et al.* (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas *et al.* (2016)⁹). Den gemensamma uppfattningen i dessa granskningar är att mykoplasma-mastit inte är behandlingsbar eller inte svarar på antimikrobiell behandling och att en snabb identifiering av infekterade djur är avgörande för att patogenen inte ska spridas i besättningen.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

Syftet med hänskjutningsförfarandet var att beakta de tillgängliga uppgifterna och de aktuella vetenskapliga rönen vad gäller effekten av parenteralt administrerade tylosin-beredningar som har godkänts för behandling av bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp.

Bedömning av nyttan

Inga prekliniska eller kliniska data har lämnats in av sökandena/innehavarna av godkännande för försäljning till stöd för indikationen, och inga fördelar har identifierats för användningen av tylosin vid behandling av mastit orsakad av *Mycoplasma* spp. Dessa veterinärmedicinska läkemedel är även indicerade för behandling av flera andra sjukdomar, såsom luftvägs- och magtarminfektioner, men dessa indikationer ligger utanför tillämpningsområdet för detta hänskjutningsförfarande.

Riskbedömning

Tylosin tillhör gruppen makrolider som är klassificerade som antimikrobiella medel av kritisk betydelse, både inom veterinär- och humanmedicinen. Det är allmänt erkänt att all användning av antimikrobiella medel ökar risken för antimikrobiell resistens, och att all onödig användning därför måste noggrant undvikas för att minska risken för att dessa resistenser överförs till allmänheten och till djur.

M. bovis är en mycket smittsam juverpatogen som sprids lätt. Den är ett betydande problem för mjölkproduktionen och djurens välbefinnande i de drabbade besättningarna och orsakar svåra ekonomiska förluster. Utöver mastit orsakar *Mycoplasma* spp. även luftvägsinfektioner, artrit och otit (otitis media) hos både unga och gamla nötkreatur. Ineffektiv behandling av mastit orsakad av

⁴ Pfützner H. and Sachse K. 1996. *Mycoplasma bovis* as an agent of mastitis, pneumonia, arthritis and genital disorders in cattle. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 1996, 15(4), 1477-1494

⁵ Nicholas RAJ and Ayling R 2003. *Mycoplasma bovis*: disease, diagnosis and control; Res. Vet. Sci. 2003; 74: 105-112

⁶ Gonzalez RN and Wilson DJ 2003. *Mycoplasma mastitis* in dairy herds; Vet Clin North Am Food Anim Pract 2003; 19(1):199-221

⁷ Maunsell FP, Woolums AR, Francoz D, Rosenbuch RF, Step DL, Wilson DJ, Janzen ED 2011. ACVIM Consensus Statement: *Mycoplasma bovis* infections in cattle; J Vet Intern Med; 2011; 25:772-783

⁸ Fox LK 2012. *Mycoplasma mastitis*: causes, transmission and control. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2012; 28: 225-37

⁹ Nicholas RAJ, Fox LK, Lysnyansky I 2016. *Mycoplasma mastitis* in cattle: To cull or not to cull. A review. Vet Journal 2016 (2016) 142-147

Mycoplasma spp. med tylosin fördröjer den korrekta diagnosen, förhindrar effektiva kontrollåtgärder och gör det möjligt för patogenen att sprida sig till andra djur i besättningen, vilket riskerar djurens hälsa och välbefinnande samt ökar behovet av antimikrobiell behandling och leder till utveckling av antimikrobiell resistens.

Att övervaka bristen på effekt ingår i det veterinärmedicinska systemet för säkerhetsövervakning. Det är dock svårt, om inte omöjligt, att bedöma tylosins sanna effektnivå vid behandling av "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp." enbart på grundval av säkerhetsövervakningsdata, eftersom det är mycket troligt att dessa biverkningar av antimikrobiella medel mycket sällan rapporteras.

Riskhanterings- eller riskreducerande åtgärder

Kommittén fann att alla referenser till indikationerna "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp." eller "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma bovis*" bör avlägsnas från produktinformationen till veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosin som administreras parenteralt.

Eftersom de tidigare nämnda indikationerna har ingått i produktinformationen till dessa veterinärmedicinska läkemedel under många år, fann kommittén att information bör införas om borttagningen av indikationen, varför följande varning bör läggas till i produktinformationen:

"Effektuppgifterna stödjer inte användningen av tylosin för behandling av bovin mastit orsakad av Mycoplasma spp."

Bedömning av och slutsats gällande nytta-riskförhållandet

Utifrån den tillgängliga informationen fann kommittén att behandlingen av bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp. med veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosin som administreras parenteralt inte är effektiv. Vidare drog kommittén slutsatsen att en ineffektiv antimikrobiell behandling med tylosin fördröjer den korrekta diagnosen, förhindrar effektiva kontrollåtgärder och möjliggör patogenens spridning och därigenom riskerar djurens välbefinnande, orsakar svåra ekonomiska förluster och en risk för ökad antimikrobiell användning och resistens.

Under förutsättning att indikationerna "bovin mastit orsakad av Mycoplasma spp." eller "bovin mastit orsakad av Mycoplasma bovis" avlägsnas från indikationen för parenterala tylosin-produkter, fann kommittén att nytta-riskförhållandet för dessa produkter kan fortsätta betraktas som positivt.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- I brist på prekliniska eller kliniska data och mot bakgrund av de aktuella vetenskapliga rönen fann CVMP att behandlingen av bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp. med veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosin som administreras parenteralt inte är effektiv.
- CVMP fann att en ineffektiv antimikrobiell behandling av bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp. med tylosin fördröjer den korrekta diagnosen, förhindrar effektiva kontrollåtgärder och möjliggör patogenens spridning och därigenom riskerar djurens hälsa och välbefinnande, orsakar svåra ekonomiska förluster och ökar risken för antimikrobiell resistens till följd av ökat behov av antimikrobiell behandling. Följaktligen drog CVMP slutsatsen att indikationerna "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp." eller "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma bovis*" inte längre kan kvarstå.

CVMP har rekommenderat ändring i godkännandena för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosin som administreras parenteralt och är avsedda för behandling av bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp. (se bilaga I) i syfte att ändra produktresumén, märkningen och bipacksedeln i linje med rekommenderade ändringar i produktinformationen, så som beskrivs i

bilaga III. Vidare bör inte denna indikation beviljas för de ansökningar om godkännande för försäljning som inväntar godkännande (se bilaga I).

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktresumé, märkning och bipacksedel

Produktresumé

4.2 Indikation(er) för användning

I förekommande fall ska indikationen "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp." avlägsnas. I de fall där indikationen för en viss produkt anger mastit-patogenen som *Mycoplasma bovis*, ska indikationen också avlägsnas.

[Lägg till för alla läkemedel:](#)

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Effektuppgifterna stödjer inte användningen av tylosin för behandling av bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp.

4.9 Dos och administreringssätt

I förekommande fall ska alla specifika doseringsrekommendationer som rör "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp." avlägsnas. I de fall där indikationen för en viss produkt anger mastit-patogenen som *Mycoplasma bovis*, ska doseringsanvisningen också avlägsnas.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

I förekommande fall ska alla hänvisningar till "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp. eller *Mycoplasma bovis*" avlägsnas.

Märkning:

I förekommande fall ska alla hänvisningar till "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp. eller *Mycoplasma bovis*" avlägsnas.

Bipacksedel:

4. INDIKATION(ER)

I förekommande fall ska indikationen "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp." avlägsnas. I de fall där indikationen för en viss produkt anger mastit-patogenen som *Mycoplasma bovis*, ska indikationen också avlägsnas.

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

I förekommande fall ska alla specifika doseringsrekommendationer som rör "bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp." avlägsnas. I de fall där indikationen för en viss produkt anger mastit-patogenen som *Mycoplasma bovis*, ska doseringsanvisningen också avlägsnas.

[Lägg till för alla läkemedel:](#)

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Effektuppgifterna stödjer inte användningen av tylosin för behandling av bovin mastit orsakad av *Mycoplasma* spp..