

Bilaga I

**Förteckning över de veterinärmedicinska läkemedlens
namn, läkemedelsform, styrka, samt djurart,
administreringsväg, sökande och innehavare av
godkännande för försäljning i medlemsstaterna**

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Österrike	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösning för Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Österrike	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Österrike	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Tylan 200 mg/ml - Injektionslösning för Rinder und Schweine	Tylosin-bas	200 mg/ml	injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Österrike	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösning för Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Österrike	Vetoquinol Österreich GmbH Gußhausstraße 14/5 1040 Vienna Austria	Tylucyl 200 mg/ml Injektionslösning för Rinder und Schweine	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Belgien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Belgien	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Belgien	Eli Lilly Benelux NV Division Elanco Animal Health Markiesstraat 1 B-1000 Brussel Belgium	Tylan 200	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Belgien	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Belgien	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Bulgarien	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	PHARMASIN 50 solution for injection	Tylosin-bas	50 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Bulgarien	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -50 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tylosin-bas	50 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Bulgarien	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Bulgarien	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Bulgarien	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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Bulgarien	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pighs	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Kroatien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet, 200 mg/ml, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Kroatien	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl, 200 mg/mL, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Cypern	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilosin 200 mg/ml Solution for Injection for pigs	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Cypern	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και χοίρους	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Tjeckien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet, 200mg/ml, Injekční roztok pro skot a prasata	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Tjeckien	Vétoquinol s. r. o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	Tylucyl 200 mg/ml injekční roztok pro skot a prasata	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Danmark	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Danmark	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	TILJET	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Danmark	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet.	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Danmark	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Tylamasin	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Danmark	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 2100 København Ø Denmark	Tylucyl	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Estland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Estland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Estland	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Finland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Finland	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan vet	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Frankrike	Aniserve GmbH Geyerspergerstr. 27 80689 Munchen Germany	TYLOVECTIN 200 SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Frankrike	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Frankrike	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Frankrike	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution injectable pour bovis ovins caprins et porcins	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Frankrike	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Frankrike	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Tylobel 25%	Tylosin-bas	250 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Tyskland	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Tyskland	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Tyskland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Tylan 200	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Tyskland	Selectavet Dr. Otto Fischer Am Kögelberg 5 D-83629 Weyarn/Holzolling Germany	Tylosel-200	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Tyskland	Vetoquinol GmbH Reichenbachstr. 1 D-85737 Ismaning Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Grekland	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Grekland	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455 Alimos Greece	Tiljet	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Grekland	Eli Lilly Regional Operations GmbH, Elanco Animal Health, Kölblgasse 8 – 10, 1030 Vienna, Austria	Tylan 200	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Grekland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Grekland	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Ungern	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Ungern	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest Hungary	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Ungern	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Ungern	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Irland	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Irland	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Irland	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Irland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Italien	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Italien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 20, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini, cani.	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Italien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Italien	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ierland	Bilovet 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Italien	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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Italien	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	SUPRATIL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Italien	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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Italien	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Italien	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Lettland	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tylosine Ceva 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Lettland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, aitām, kazām un cūkām	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Lettland	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Litauen	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tilject 200 mg/ml injekcinis tirpals galvijams ir kiaulēms.	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injekcijasvātska, lēsning	Svin	Intramuskulār anvāndning
Litauen	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injekcijasvātska, lēsning	Svin	Intramuskulār anvāndning
Litauen	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tylosin-bas	50 mg/ml	Injekcijasvātska, lēsning	Svin	Intramuskulār anvāndning
Litauen	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injekcijasvātska, lēsning	Svin	Intramuskulār anvāndning
Luxemburg	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injekcijasvātska, lēsning	Svin	Intramuskulār anvāndning
Luxemburg	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injekcijasvātska, lēsning	Svin	Intramuskulār anvāndning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Luxemburg	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Luxemburg	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Nederländerna	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 mg oplossing voor injectie voor runderen, geitenen varkens	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Nederländerna	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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Nederländerna	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200 injectie oplossing voor injectie voor rund, kalf en varken	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Nederländerna	Floris Veterinaire Produkten B.V. Kempenlandstraat 33-35 5262 GK Vught The Netherlands	Tylosine 20% P.I.	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Nederländerna	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Nederländerna	Vetoquinol B.V. Postbus 3191 Hertogenbosch 5232 DD's Hertogenbosch The Netherlands	Tylucyl 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens.	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Norge	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Polen	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Polen	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Polen	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 200	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Polen	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 50	Tylosin-bas	50mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Polen	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Polen	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Portugal	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Portugal	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Portugal	Vétoquinol, Unipessoal Lda. Rua Consigliéri Pedroso, 123– Edifício H 2730-056 Barcarena Portugal	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Rumänien	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Rumänien	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Rumänien	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Rumänien	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Slovakien	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Slovakien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Slovakien	Vétoquinol s.r.o Zámečnická 411 288 02 Nymburg Česká Republika	TYLUCIL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Slovenien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Slovenien	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Spanien	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Spanien	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Spanien	Ceva Salud Animal, S.A. Avinguda Diagonal, 609 - 615 08028 Barcelona Spain	TYLJET 200 MG/ML SOLUTION FOR INJECTION FOR CATTLE AND PIGS	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Spanien	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	TRELAACON 200.000 UI/ml SOLUCION INYECTABLE	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Spanien	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTIONABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Spanien	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	TILOSINA 200 mg/ml GANADEXIL solucion inyectable	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Spanien	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TILOSIVEN 200 mg/ml SOLUCION INYECTIONABLE	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Spanien	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TISERGEN 200 mg/ml	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Spanien	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	TILOSUL	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Spanien	Mevet Polígono Ind El Segre Avenida de la Industria, Parc 410 25191 Lleida, Lérida Spain	TILOVALL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Spanien	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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Sverige	Ceva Animal Health AB Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sweden	TILJET	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Sverige	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Sverige	Vetoquinol Scandinavia AB Torgattan 2 26521 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Storbritannien	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylojectin 200 Solution for Injection for Cattle, Goats and Pigs	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Storbritannien	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Storbritannien	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-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Storbritannien	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat EU/EES	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administre- ringsväg
Storbritannien	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL UK	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning
Storbritannien	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosin-bas	200 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Svin	Intramuskulär användning

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresuméerna

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosinbas (som enda aktiva substans) i form av injektionsvätska, lösning, för intramuskulär användning till svin (se bilaga I)

1. Inledning

Tylosin är ett makrolidantibiotikum som produceras 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.

I enlighet med artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG inlämnades generiska ansökningar om godkännande för försäljning inom ramen för det decentraliserade förfarandet för två veterinärmedicinska läkemedel med Frankrike som referensmedlemsstat (FR/V/0325/001/DC och FR/V/0326/001/DC).

Referensläkemedlet var Tylan 200 injicerbar lösning, som har godkänts i flera medlemsstater. Under det decentraliserade förfarandet framkom det att de godkända karenstiderna för svin för "Tylan 200 injicerbar lösning" varierar mellan 5 och 46 dagar beroende på land i Europeiska unionen. Dessutom noterades att injektionsvolymen är begränsad i vissa medlemsstater men inte i andra. Doseringen av de olika läkemedlen varierar också från 10 till 20 mg/kg kroppsvikt per dag när de administreras intramuskulärt under 3 till 5 dagar. Merparten av läkemedlen (124 av 132) ska ges enligt doseringen 10 mg/kg kroppsvikt per dag. Den rekommenderade dosen är 20 mg/kg kroppsvikt per dag för fyra produkter och för de återstående fyra är dosen 10 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen.

Frankrike ansåg att ärendet måste hänskjutas till CVMP för att upprätthålla konsumentssäkerheten i unionen. Kommittén ombads granska alla tillgängliga data om eliminering av resthalter och rekommendera en karenstid för alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller tylosinbas (som enda aktiva substans) i form av injektionsvätska, lösning, för intramuskulär användning till svin.

2. Diskussion om tillgängliga data

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Information erhöles om de berörda produkternas sammansättning (n=132). Tylosinkoncentrationen är 200 mg tylosinbas/ml för 127 produkter. Fyra produkter innehåller 50 mg tylosinbas/ml och en produkt innehåller 250 mg tylosinbas/ml.

Oavsett tylosinets styrka har alla de berörda produkterna en mycket likartad sammansättning. I samtliga ingår propylenglykol och vatten som huvudsakliga hjälpämnen och bensylalkohol och/eller etanol som konserveringsmedel. Dessa finns i produkten i mycket låga koncentrationer. Propylenglykol ingår i olika koncentrationer men inom ett intervall som inte förväntas ha någon betydande inverkan på produktens viskositet och följaktligen inte på absorptionen av det aktiva innehållsämnet. Trots koncentrationen av propylenglykol eller typen av konserveringsmedel har alla produkterna liknande mål-pH-värden och produkternas densitet ligger mycket nära vattnets densitet. Följaktligen förväntas alla sammansättningar bete sig på samma sätt vad gäller läkemedlets absorption vid injektionsstället.

Eliminering av resthalter i kött och slaktbiprodukter från svin

Sju studier av resthalter har genomförts på svin, där injicerbara tylosinlösningar har administrerats intramuskulärt. Sex studier utfördes med antingen Tylan 200 mg/ml, Tisergen 200 mg/ml, Bilosin 200 mg/ml eller Tilosina 200 mg/ml. I en studie var den använda produktens sammansättning okänd.

Två studier av eliminering av resthalter, som uppfyller kraven för god laboratoriesed (GLP), fanns tillgängliga. En av studierna utfördes 1990 med produkten Tylan 200 mg/ml injektionsvätska, lösning. De behandlade svinens kroppsvikt låg på mellan 19 och 26 kg. Grupper om 6 djur behandlades med en dos på 10 mg/kg kroppsvikt dagligen i 5 dagar, med en maximal injektionsvolym på 1,3 ml. Djuren slaktades efter 6 timmar och dag 3, 7, 14 och 28 efter behandlingen. Njurar, lever, hud + fett, muskler och injektionsställe (kärnprov 200 g) analyserades med hjälp av en HPLC-UV-metod för resthalter av tylosin, med en kvantifieringsgräns på 50 µg/kg (dvs. halva den högsta tillåtna resthalten (MRL) på 100 µg/kg). Efter 3 dagar kunde tylosin endast påvisas på injektionsstället. 7 dagar efter den sista injektionen låg resthalterna under MRL-värdet på alla injektionsställena. Grundat på denna studie är den karenstid som kan fastställas för en dos på 10 mg/kg kroppsvikt per dag 5 dagar i följd och som beräknats med den "alternativa" metoden för bestämning av karenstiden i enlighet med CVMP-riktlinjen för harmonisering av karenstider (EMA/CVMP/036/95)¹, 10 dagar med ett säkerhetsintervall på 30 procent. Den största injektionsvolym som testades i denna studie (1,3 ml) understeg dock den rekommenderade volymen eftersom djuren i studien hade låg kroppsvikt (VICH GL 48 rekommenderar att svinen ska väga 40-80 kg). Om detta skulle extrapoleras till större svin (slaktsvin eller suggor), måste den sammanlagda dosen följaktligen delas upp och kräva ett flertal injektioner, vilket inte anses vara ett genomförbart alternativ. Denna studie anses därför inte kunna användas för att fastställa en karenstid för svin för de produkter som berörs i detta hänskjutningsförfarande.

Den andra studien av eliminering av resthalter som uppfyller GLP utfördes 2010 med produkten Tisergen 200 mg/ml. Studien genomfördes i huvudsak enligt gällande standarder. Några av proverna från injektionsställena på behandlade svin låg emellertid under de viktgränser som rekommenderas i CVMP:s riktlinje på 500 g ± 20 procent för kärnprovet och 300 g ± 20 procent (EMA/CVMP/542/03)², och vägde 366-440 g (kärnprov) respektive 215-288 g (prov från omgivande vävnad). Testprodukts pH-värde (enligt analyscertifikatet) var något lägre än pH-värdet för Tisergen 200 som anges i slutprodukts produktspecifikationer, men CVMP ansåg att de små variationerna i pH-värdet inte påverkade de resultat som erhöles för elimineringen av resthalter. Kroppsvikten hos de svin som användes i studien låg på mellan 45,08 och 54,56 kg (i enlighet med rekommendationen i VICH GL 48). Grupper om 6 djur behandlades med en dos på 20 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen i 5 dagar, med en maximal injektionsvolym på 5,5 ml. Djuren slaktades dag 7, 12, 17, 22 och 27 efter behandlingen. Njurar, lever, hud + fett, muskler och injektionsställe (kärnprov och omgivande vävnad) analyserades med hjälp av en validerad HPLC-UV-metod för tylosin A, restmängdsmarkören, med en kvantifieringsgräns på 50 µg/kg (halva MRL-värdet). Kvantifierbara tylosin A-nivåer uppmättes bara i prover från de två första slakttidpunkterna (7 och 12 dagar efter behandlingen). Tylosin A-koncentrationerna i muskler, njurar och hud + fett låg under MRL-värdet (100 µg/kg) vid alla tidpunkterna. På injektionsställena låg tylosin A-koncentrationerna över kvantifieringsgränsen i 5 prover av 6 och över MRL-värdet hos 2 djur av 6 på dag 7 efter behandlingen. Endast ett prov låg över kvantifieringsgränsen dag 12 efter behandlingen. Karenstiden som kan härledas från data i denna studie, grundat på en dosering på 20 mg/kg kroppsvikt dagligen i 5 på varandra följande dagar och med hjälp av den "alternativa" metoden med ett säkerhetsintervall på 30 procent (med hänsyn tagen till provet som översteg LOQ dag 12), är följaktligen 16 dagar vid en begränsad injektionsvolym på 5 ml.

En tredje studie, som inte uppfyllde kraven för god laboratoriesed (GLP), utfördes 1992 med produkten Bilosin 200 mg/ml injektionsvätska, lösning. Studiens design följer inte gällande standarder.

¹ CVMP:s riktlinjer om harmonisering av karenstider (EMA/CVMP/036/95) – [länk](#)

² CVMP:s riktlinje för resthalter på injektionsstället (EMA/CVMP/542/03-FINAL) – [länk](#)

Kroppsvikten hos de svin som användes i denna studie låg på mellan 64 och 77 kg. Grupper om 4 djur behandlades med en dos på 5 ml per djur, dvs. 12,5–15,6 mg/kg var tolfte timme i tre dagar. Djuren slaktades dag 7, 14 och 21 efter behandlingen. Njurar, lever, muskler och injektionsställe analyserades med hjälp av en delvis validerad mikrobiologisk metod för tylosin, med en detektionsgräns på 200 µg/kg (dvs. det dubbla MRL-värdet). I muskler och njurar låg alla tylosinkoncentrationer under detektionsgränsen vid alla tidpunkter. Tylosinkoncentrationerna på injektionsställena var högre än detektionsgränsen och MRL-värdet hos två djur dag 7 efter behandlingen, men hade sjunkit till detektionsgränsen dag 14 och 21. Tylosinkoncentrationerna i levern var högre än detektionsgränsen och MRL-värdet hos alla djur 7 dagar efter behandlingen och hos 3 djur dag 14 efter behandlingen (mellan 210 och 320 µg/kg), men hade sjunkit till under detektionsgränsen dag 21. Resultaten av denna studie är svårtolkade eftersom det inte går att beräkna hur stor andel av tylosinkoncentrationen detekterad med denna metod som är tylosin A (tylosin A är restmängdsmarkör för MRL). Nedbrytningen i levern är viktig och andelen tylosin A är sannolikt lägre än i utgångsprodukten. Data från kalvar visar till exempel att tylosin A utgör 36,7 procent, 31 procent och 70 procent av de mikrobiologiska resthalterna i njurarna, levern respektive musklerna fyra timmar efter en intramuskulär administrering, men ingen information om injektionen finns tillgänglig (EMA, 1997)³. CVMP finner att ingen tillförlitlig karenstid kan fastställas från denna studie på grund av de ovannämnda bristerna, men framför allt på grund av den mikrobiologiska metod som användes för att detektera tylosinrester och den åtföljande höga detektionsgränsen som översteg MRL-värdet.

Två studier, som inte var förenliga med god laboratoriesed (GLP), utfördes 1993 på svin med produkten Bilosin 200 mg/ml injektionsvätska, lösning. Dessa studiers design följer inte gällande standarder. Kroppsvikten hos de svin som användes i studierna låg mellan 63,50 och 82,55 kg. Grupper om 4 djur behandlades med en dos på 5 ml per djur, dvs. 12,1 till 15,7 mg/kg två gånger dagligen i 3 dagar. Djuren slaktades dag 21, 28 och 35 efter behandlingen. Njurar, lever, fett, hud, muskler och injektionsställe (ingen information om provet från injektionsstället finns tillgänglig) analyserades med hjälp av en delvis validerad mikrobiologisk metod för tylosin med en kvantifieringsgräns på 100 µg/kg (dvs. lika med MRL-värdet). Alla tylosinkoncentrationer låg under kvantifieringsgränsen (100 µg/kg) dag 21, 28 och 35 i muskler, fett, hud, njurar och på injektionsstället. I levern var tylosinkoncentrationerna högre än MRL-värdet dag 21 och 28 efter den sista dosen, och sjönk sedan under MRL-värdet dag 35. Liksom i den föregående studien är resultaten från dessa två studier, som inte är förenliga med god laboratoriesed (GLP), svåra att tolka och använda för att fastställa karenstider, i synnerhet eftersom det inte är möjligt att beräkna hur stor andel av tylosinkoncentrationen detekterad med denna mikrobiologiska metod som motsvarar tylosin A. CVMP anser därför att en tillförlitlig karenstid inte kan fastställas från denna studie på grund av de många bristerna (i synnerhet användningen av den mikrobiologiska metoden).

Ytterligare en expertgranskad studie utförd av Prats *et al.* år 2002⁴ med Tilosina 200 mg/ml fanns tillgänglig. Det finns ingen information i publikationen om huruvida denna studie genomfördes enligt god laboratoriesed (GLP) och studiens design följer inte gällande standarder. Svinens kroppsvikt låg på 28–32 kg. Grupper om 4 djur behandlades med en dos på 10 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen i 5 dagar och slaktades dag 3, 7, 10 och 14 efter behandlingen. Njurar, lever, hud + fett och injektionsställe (kärnprov 250 g) analyserades med hjälp av en HPLC-UV-metod för tylosin A, restmängdsmarkör, med en kvantifieringsgräns på 50 µg/kg. Dag 10 och dag 14 efter behandlingen låg alla prover under kvantifieringsgränsen. I levern låg tylosin A-koncentrationerna under MRL-värdet (100 µg/kg) vid alla tidpunkter. I musklerna var ett prov lika med MRL-värdet dag 7 efter behandlingen. I njurarna och i hud + fett låg ett prov över MRL-värdet dag 3 och dag 7 efter

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. och Perez B. (2002). Tylosin depletion from edible pig tissues. Res. Vet. Sci. 73, 323-325.

behandlingen. På injektionsstället låg tylosin A-koncentrationerna över MRL-värdet i alla proverna dag 3 och dag 7 efter den sista dosen. De maximala injektionsvolymen har uppskattats till under 1,6 ml, baserat på de testade djurens kroppsvikt. Den karenstid som kan härledas från dessa data med hjälp av den alternativa metoden med ett säkerhetsintervall på 30 procent och som gäller vid en dos på 10 mg/kg kroppsvikt dagligen i 5 på varandra följande dagar, är 13 dagar vid en begränsad injektionsvolym på 1,6 ml. Om detta skulle extrapoleras till större svin (slaktsvin eller suggor), måste den sammanlagda dosen följaktligen delas upp och kräva ett flertal injektioner, vilket inte anses vara ett genomförbart alternativ. Denna studie anses därför inte kunna användas för att fastställa en karenstid för svin för de produkter som berörs i detta hänskjutningsförfarande.

Ytterligare en expertgranskad studie av resthalter i svin (Moats *et al.* 1985⁵) utfördes med en tylosin-produkt för vilken ingen information om sammansättningen finns tillgänglig. Studiens design följer inte gällande standarder. De behandlade svinens kroppsvikt låg på 80–110 kg. Grupper om 3 djur behandlades med en engångsdos på 8,8 mg tylosin per kg kroppsvikt och slaktades efter 4 timmar dag 1, 2, 4 och 8 efter behandlingen. Njurar, lever, muskler och injektionsställe (ingen information om provet från injektionsstället finns tillgänglig) analyserades två månader efter experimentet (ingen information om lagringsbetingelserna och tylosinets stabilitet finns tillgänglig) med hjälp av en HPLC-UV-metod för tylosin med en detektionsgräns under 100 µg/kg och även med hjälp av en mikrobiologisk metod för tylosin, med en detektionsgräns omkring 500 µg/kg och för vilken inga valideringsdata finns tillgängliga. I muskler, lever och njurar detekterades inga tylosinkoncentrationer 24 timmar efter behandlingen med någon av analysmetoderna. På injektionsstället detekterades inga tylosinkoncentrationer 48 timmar efter behandlingen med någon av metoderna. CVMP kunde inte härleda någon karenstid från denna studie på grund av dess brister. Det konstateras emellertid att i jämförelse med de andra rapporterade studierna ligger alla resthalter under MRL-värdet först 48 timmar efter behandlingen. Eftersom det inte finns någon information om provernas stabilitet under lagringstiden kan dessa resultat emellertid starkt ifrågasättas.

Ytterligare en studie av resthalter utförd med Tylan 200 finns sammanfattad i en av rapporterna från Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1991)⁶. Denna studie lämnades in med den första ansökan om godkännande för försäljning av Tylan 200 i Frankrike. Studiens design följer inte gällande standarder. De behandlade svinens kroppsvikt var ungefär 120 kg. Grupper om 3 djur behandlades med en dos på 8,8 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen i 3 dagar med en maximal injektionsvolym på 5 ml. Djuren slaktades dag 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28 och 35 efter behandlingen. Njurar, lever och injektionsställe (kärnprov: 100 till 110 g) analyserades med hjälp av en mikrobiologisk metod för tylosin som saknar tillgängliga valideringsdata, med en kvantifieringsgräns på 100 µg/kg, vilket är lika med MRL-värdet. Resthalter fanns kvar längst tid vid injektionsstället och låg fortfarande över MRL-värdet dag 21 efter behandlingen hos 1 av 3 djur. Dag 28 efter behandlingen hade resthalterna i proverna från injektionsstället sjunkit under kvantifieringsgränsen på 100 µg/kg. Det är anmärkningsvärt att resthalterna i alla andra vävnadsprover (njurar och lever) låg under de motsvarande MRL-värdena 14 dagar efter behandlingen. Inga slutsatser kunde dras utifrån denna studie på grund av den mycket dåliga rapporteringen och det faktum att studien var baserad på en mikrobiologisk metod som inte möjliggör beräkning av hur stor andel av den detekterade tylosinkoncentrationen som motsvarar tylosin A.

Diskussion

⁵ Moats, W. A., Harris, E. W., och 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. I: Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/4, monografier som framlagts av det trettioåttonde mötet arrangerat av Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rom 22-31 januari 1991, FAO, Rom 1991, 109-127.

Detta hänskjutningsförfarande omfattar 132 produkter. Sammansättningen hos alla de berörda produkterna är mycket likartad, med mindre skillnader i koncentrationen av de använda hjälpämnen och av tylosin, som är den aktiva substansen. Mindre skillnader i koncentrationen av samma hjälpämnen har bedömts sakna inverkan på elimineringen av resthalter från injektionsstället. Med anledning av den likartade sammansättningen hos samtliga produkter som ingår i hänskjutningsärendet och med tanke på att mindre skillnader i tylosinets och hjälpämnenas koncentrationer inte kommer att påverka elimineringen av resthalter i svinvävnader, finner CVMP att tillförlitliga data från de mest robusta studierna kan användas för att erhålla karenstider för alla berörda produkter i detta hänskjutningsförfarande.

Sju studier av resthalter i svin insändes till CVMP. På grundval av data från alla tillgängliga studier av eliminering av resthalter drar kommittén även slutsatsen att injektionsstället är den vävnad som bestämmer resthalterna. Grundat på samtliga sju tillgängliga studier drar CVMP slutsatsen att studien med produkten Tisergen 200 mg/ml, utförd enligt god laboratoriesed (GLP) och utformad enligt gällande standarder, är den mest tillförlitliga studien som finns tillgänglig och att den kan användas för att beräkna en karenstid för svin för alla de berörda produkterna (trots att pH-värdena för de produkter som användes i denna studie var något lägre än de pH-värden som anges i produktspecifikationerna). Data från denna studie visar att endast ett prov låg ovanför kvantifieringsgränsen på 50 µg/kg och under MRL-värdet (100 µg/kg) dag 12. En ytterligare säkerhetsfaktor på 30 procent lades till med hjälp av den "alternativa" metoden, vilket ledde till en karenstid på 16 dagar.

På grundval av resultaten från studien av eliminering av resthalter som genomförts med produkten Tisergen 200 mg/ml i svin, drar kommittén slutsatsen att en karenstid på 16 dagar med en gräns för injektionsvolymen på 5 ml bör tillämpas på de produkter som berörs av detta hänskjutningsförfarande och som har en tylosinkoncentration på högst 200 mg tylosinbas per ml. När det gäller den veterinärmedicinska produkten Tylobel 25 %, som innehåller 250 mg tylosinbas per ml (innehavare av godkännande för försäljning: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), finner kommittén att den sammanlagda mängden injicerbart tylosin som ska administreras bör vara lika med mängden i den andra studien av eliminering av resthalter med produkten Tisergen 200 mg/ml, och från vilken en karenstid för alla andra berörda produkter härleds. Under förutsättning att den maximala koncentrationen av det tylosin som injicerades var 1 g (5 ml * 200 mg/ml) i studien av produkten Tisergen 200 mg/ml, bör den maximala injektionsvolymen för Tylobel 25 % begränsas till 4 ml. En ytterligare säkerhetsfaktor på 10 procent anses då vara lämplig för att ta hänsyn till eventuella osäkerheter avseende vilken inverkan en lägre injektionsvolym har på tylosinets absorptionshastighet vid injektionsstället. Karenstiden för Tylobel 25 % (innehavare av godkännande för försäljning: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) bör följaktligen vara 18 dagar, med en gräns för injektionsvolymen på 4 ml.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

CVMP ombads att granska alla tillgängliga data om eliminering av resthalter för veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosinbas i form av injektionsvätska, lösning, för intramuskulär användning till svin, samt att rekommendera karenstider för kött från behandlade svin.

Nyttobedömning

Även om de berörda produkternas effekt på svin inte har utvärderats specifikt under detta hänskjutningsförfarande, anses de utvärderade produkterna vara effektiva för att behandla sjukdomstillstånd hos svin, orsakade av känsliga organismer.

Riskbedömning

Kvaliteten, måldjurets säkerhet, användarsäkerheten och miljörisken för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen har inte utvärderats i detta hänskjutningsförfarande.

En risk har identifierats avseende längden på de godkända karenstiderna för svin (kött och slaktbiprodukter), vilka för vissa produkter kan vara för kort för att resthalter av tylosin ska hinna sjunka under de tillåtna MRL-värdena i samtliga ätliga vävnader vid karenstidens slut. Detta utgör en risk för konsumenter av kött och slaktbiprodukter från svin som behandlats med dessa produkter.

På grundval av en skyddad studie av eliminering av resthalter i svin kunde en karenstid på 16 dagar med en begränsning av injektionsvolymen på 5 ml beräknas för kött och slaktbiprodukter från svin för alla produkter utom för Tylobel 25 % (innehavare av godkännande för försäljning: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), för vilken en karenstid på 18 dagar med en begränsning av injektionsvolymen på 4 ml bibehålls. Extrapolering av data utfördes på grundval av hjälpämnenas sammansättning i de berörda produkterna.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

För att garantera säkerheten för konsumenter av livsmedel och livsmedelsprodukter från djur som behandlats med produkter innehållande tylosin, har Europeiska kommissionen fastställt MRL-värden för tylosin i de ätliga vävnaderna från svin. För att resthalter som härrör från tylosin ska sjunka under MRL-värdena måste tillräckligt lång tid förflyta mellan behandling och slakt.

Kommittén ansåg att skillnaden i hjälpämnenas koncentration i de berörda produkterna inte kommer att leda till olika absorptionshastigheter från injektionsstället.

En tillförlitlig studie av eliminering av resthalter, utförd enligt god laboratoriesed (GLP), inlämnades av en av innehavarna av godkännande för försäljning som deltog i förfarandet, och data gjorde det möjligt att rekommendera en karenstid på 16 dagar för kött och slaktbiprodukter för 131 berörda produkter, dvs. för produkter innehållande 50 mg/ml och 200 mg/ml tylosin som injektionsvätska, lösning, för intramuskulär användning till svin, med en begränsning av injektionsvolymen på 5 ml. En karenstid på 18 dagar fastställdes för kött och slaktbiprodukter från en berörd produkt (Tylobel 25 % [innehavare av godkännande för försäljning: Bela-Pharm GmbH & Co.KG]) med en begränsning av injektionsvolymen på 4 ml. Den ytterligare säkerhetsfaktorn på 10 procent lades till den senare för att ta hänsyn till tylosinets högre styrka och därmed till eventuell osäkerhet när det gäller effekterna av en lägre injektionsvolym på tylosinets absorptionshastighet vid injektionsstället.

Bedömning och slutsatser om nytta-riskförhållandet

Med beaktande av skälen till hänskjutningen och tillgängliga data drog CVMP slutsatsen att karenstiden för kött och slaktbiprodukter från behandlade svin bör ändras till 16 dagar och injektionsvolymen begränsas till 5 ml för 131 av de berörda produkter som anges i bilaga I. För en berörd produkt (Tylobel 25 % [innehavare av godkännande för försäljning: Bela-Pharm GmbH & Co.KG]), bör karenstiden ändras till 18 dagar och injektionsvolymen begränsas till 4 ml.

För samtliga berörda veterinärmedicinska läkemedel är det övergripande nytta-riskförhållandet fortsatt positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna införs i produktinformationen (se bilaga III).

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- Baserat på de data som erhållits är de berörda produkternas sammansättning mycket likartad, vilket möjliggör användning av data från en tillförlitlig studie av resthalter av tylosin i svin för att fastställa karenstider för alla berörda produkter.
- En studie utförd enligt god laboratoriesed (GLP) med tylosin injektionsvätska, lösning, använd intramuskulärt till svin, inlämnades. Med utgångspunkt i denna studie kunde karenstider fastställas för kött och slaktbiprodukter från behandlade svin för samtliga berörda produkter som anges i bilaga I. Karenstiderna ansågs vara tillräckliga för att säkerställa konsumentssäkerheten när injektionsvolymen begränsades.
- På grundval av data om eliminering av resthalter i svin, fann CVMP att karenstiderna för tylosin för kött och slaktbiprodukter från behandlade svin bör ändras för att garantera konsumentssäkerheten, enligt beskrivning i bilaga III.
- CVMP fann att det övergripande nytta-riskförhållandet för de produkter som omfattas av detta förfarande (se bilaga I) är fortsatt positivt, förutsatt att ändringar införs i produktinformationen.

CVMP har rekommenderat ändringar av godkännandena för försäljning för veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosinbas (som enda aktiva substans) i form av injektionsvätska, lösning, för intramuskulär användning till svin (se bilaga I) i syfte att ändra produktresuméerna, märkningen och bipacksedlarna i linje med rekommenderade ändringar i produktinformationen enligt beskrivning i bilaga III.

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén, märkningen och bipacksedeln

A. För Tylobel 25 %, förtecknat i bilaga I (innehavare av godkännande för försäljning: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)

4.9 Dosering och administreringssätt

Administrera högst 4 ml per injektionsställe till svin.

4.11 Karenstid(er)

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: 18 dagar.

Märkning

8. KARENSTID

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: 18 dagar.

Bipacksedel

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Administrera högst 4 ml per injektionsställe till svin.

10. KARENSTID

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: 18 dagar.

B. För alla andra produkter förtecknade i bilaga I

Produktresumé

4.9Dosering och administreringssätt

Administrera högst 5 ml per injektionsställe till svin.

4.11 Karenstid(er)

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: 16 dagar.

Märkning

8. KARENSTID

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: 16 dagar.

Bipacksedel

8.DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Administrera högst 5 ml per injektionsställe till svin.

10. KARENSTID

Svin:

Kött och slaktbiprodukter: 16 dagar