

## **Bilaga I**

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

| <b>Medlemsstat<br/>EU/EES</b> | <b>Sökande/innehavare<br/>av godkännande för<br/>försäljning</b>                 | <b>Namn</b>                                                                                  | <b>INN</b> | <b>Styrka</b> | <b>Läkemedelsform</b>        | <b>Djurart</b>                                            | <b>Administreringsväg</b> |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------|
| Bulgarien                     | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium               | Pharmasin 200 mg/ml<br>solution for injection<br>for cattle, sheep,<br>goats and pigs        | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får                       | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Bulgarien                     | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                   | Pharmasin 50 solution<br>for injection                                                       | Tylosinbas | 50<br>mg/ml   | Injektionsvätska,<br>lösning | Katter,<br>nötkreatur,<br>hundar,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Bulgarien                     | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                   | Tylovet B-200 solution<br>for injection for cattle,<br>sheep, goats, swine<br>and dogs       | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>hundar,<br>getter,<br>svin, får            | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Bulgarien                     | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                   | Tylovet B-50, solution<br>for injection for cattle,<br>sheep, goats, swine,<br>dogs and cats | Tylosinbas | 50<br>mg/ml   | Injektionsvätska,<br>lösning | Katter,<br>nötkreatur,<br>hundar,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Bulgarien                     | CEVA Santé Animale<br>10 Avenue De La<br>Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France | Tiljet 200 mg/ml<br>solution for injection<br>for cattle, pigs, sheep<br>and goat            | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får                       | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Danmark                       | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium               | Tylmasin                                                                                     | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får                       | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Danmark                       | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                   | Tylovet                                                                                      | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får                       | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Danmark                       | Ceva Animal Health A/S<br>Ladegårdsvej 2<br>DK-7100 Vejle<br>Denmark             | Tiljet                                                                                       | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får                       | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Estland                       | Interchemie Werken De                                                            | Macrolan-200                                                                                 | Tylosinbas | 200           | Injektionsvätska,            | Nötkreatur,                                               | Får:                      |

| <b>Medlemsstat<br/>EU/EES</b> | <b>Sökande/innehavare<br/>av godkännande för<br/>försäljning</b>                            | <b>Namn</b>                                                                              | <b>INN</b> | <b>Styrka</b> | <b>Läkemedelsform</b>        | <b>Djurart</b>                      | <b>Administreringsväg</b> |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|                               | Adelaar Eesti AS<br>Vanapere tee 14<br>Püüsi, Viimsi vald<br>74013 Harju maakond<br>Estonia |                                                                                          |            | mg/ml         | lösning                      | svin, får                           | Intramuskulärt            |
| Estland                       | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium                          | Pharmasin                                                                                | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Frankrike                     | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                              | AXENTYL 200 MG/ML<br>SOLUTION<br>INJECTABLE POUR<br>BOVINS, OVINS,<br>CAPRINS ET PORCINS | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Frankrike                     | Bimeda Animal Health<br>Unit 2/3/4 Airton Close<br>Tallaght<br>Dublin 24<br>Ireland         | BILOVET 200 MG/ML<br>SOLUTION<br>INJECTABLE                                              | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Får                                 | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Frankrike                     | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium                          | PHARMASIN 200<br>MG/ML SOLUTION<br>INJECTABLE POUR<br>BOVINS OVINS<br>CAPRINS ET PORCINS | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Frankrike                     | LILLY France<br>24 Boulevard Vital<br>Bouhot<br>92200 Neuilly Sur Seine<br>France           | TYLAN 200                                                                                | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Får                                 | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Frankrike                     | CEVA Santé Animale<br>10 Avenue De La<br>Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France            | TILJET 200 MG/ML<br>SOLUTION<br>INJECTABLE POUR<br>BOVINS OVINS<br>CAPRINS ET PORCINS    | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |

| <b>Medlemsstat<br/>EU/EES</b> | <b>Sökande/innehavare<br/>av godkännande för<br/>försäljning</b>                 | <b>Namn</b>                                                                                    | <b>INN</b>     | <b>Styrka</b> | <b>Läkemedelsform</b>        | <b>Djurart</b>                                 | <b>Administreringsväg</b> |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------|
| Grekland                      | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium               | Pharmasin                                                                                      | Tylosinbas     | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får            | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Grekland                      | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                   | Tylmasin                                                                                       | Tylosintartrat | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får            | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Grekland                      | Ceva Hellas LLC<br>15 Agiou Nikolaou<br>Street<br>17455, Alimos<br>Greece        | Tiljet                                                                                         | Tylosinbas     | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får            | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Grekland                      | A. Nikolakopoulos S.A.<br>115 Galatsi Avenue<br>11146, Galatsi<br>Greece         | Tilocen                                                                                        | Tylosintartrat | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>får, svin,<br>hundar,<br>katter | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Grekland                      | Anafasis LTD<br>Santorinis 3<br>Pallouriotissa<br>1048 Nicosia<br>Cyprus         | Tylosin/Anafasis                                                                               | Tylosintartrat | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>får, svin,<br>hundar,<br>katter | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Irland                        | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium               | Pharmasin 200 mg/ml<br>solution for injection<br>for cattle, sheep,<br>goats and pigs          | Tylosinbas     | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får            | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Irland                        | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                   | Tylosin Biovet JSC 200<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle,<br>sheep, goats and pigs | Tylosinbas     | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får            | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Irland                        | CEVA Santé Animale<br>10 Avenue De La<br>Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France | Tiljet Solution for<br>Injection                                                               | Tylosinbas     | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får            | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Italien                       | Biovet JSC                                                                       | AXENTYL 200 mg/ml                                                                              | Tylosinbas     | 200           | Injektionsvätska,            | Nötkreatur,                                    | Får:                      |

| Medlemsstat<br>EU/EES | Sökande/innehavare<br>av godkännande för<br>försäljning                                                              | Namn                                                                                                    | INN        | Styrka       | Läkemedelsform               | Djurart                                                   | Administreringsväg      |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|
|                       | 39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                                                                     | soluzione iniettabile<br>per bovini, ovini,<br>caprini e suini                                          |            | mg/ml        | lösning                      | getter,<br>svin, får                                      | Intramuskulärt          |
| Italien               | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium                                                   | PHARMASIN 200<br>mg/ml soluzione<br>iniettabile per bovini,<br>ovini, caprini e suini                   | Tylosinbas | 200<br>mg/ml | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får                       | Får:<br>Intramuskulärt  |
| Lettland              | Interchemie Werken De<br>Adelaar Eesti AS<br>Vanapere tee 14<br>Püüsi, Viimsi vald<br>74013 Harju maakond<br>Estonia | LV Macrolan                                                                                             | Tylosinbas | 200<br>mg/ml | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får                       | Får:<br>Intramuskulärt. |
| Lettland              | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium                                                   | Pharmasin                                                                                               | Tylosinbas | 200<br>mg/ml | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får                       | Får:<br>Intramuskulärt  |
| Litauen               | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium                                                   | PHARMASIN 50 mg/ml<br>injekcinis tirpalas<br>kiaulēms, galvijams,<br>avims, ožkoms,<br>šunims ir katēms | Tylosinbas | 50<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Katter,<br>nötkreatur,<br>hundar,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt  |
| Litauen               | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium                                                   | PHARMASIN 200<br>mg/ml injekcinis<br>tirpalas kiaulēms,<br>galvijams, avims ir<br>ožkoms                | Tylosinbas | 200<br>mg/ml | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får                       | Får:<br>Intramuskulärt  |
| Polen                 | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                                                       | Tylozyna Biovet JSC                                                                                     | Tylosinbas | 200<br>mg/ml | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får                       | Får:<br>Intramuskulärt  |
| Polen                 | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium                                                   | Pharmasin                                                                                               | Tylosinbas | 200<br>mg/ml | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får                       | Får:<br>Intramuskulärt  |
| Polen                 | Ceva Animal Health<br>Polska Sp. z o.o.                                                                              | Tiljet 200 mg/ml<br>solution for injection                                                              | Tylosinbas | 200<br>mg/ml | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,                                    | Får:<br>Intramuskulärt  |

| <b>Medlemsstat<br/>EU/EES</b> | <b>Sökande/innehavare<br/>av godkännande för<br/>försäljning</b>                                                   | <b>Namn</b>                                                                             | <b>INN</b>     | <b>Styrka</b> | <b>Läkemedelsform</b>        | <b>Djurart</b>                      | <b>Administreringsväg</b> |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|                               | Ul. Okrzei 1a<br>Warszawa 03-715<br>Poland                                                                         | for cattle, pigs, sheep<br>and goats                                                    |                |               |                              | svin, får                           |                           |
| Portugal                      | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                                                     | AXENTYL 200 mg/ml<br>soluzione iniettabile<br>per bovini, ovini,<br>caprini e suini     | Tylosinbas     | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Portugal                      | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium                                                 | PHARMASIN 200<br>mg/ml soluzione<br>iniettabile per bovini,<br>ovini, caprini e suini   | Tylosinbas     | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Rumänien                      | S.C. Pasteur - Filiala<br>Filipești<br>Str. Principala, nr. 944<br>Filipeștii de Pădure<br>Jud. Prahova<br>Romania | Tilozina FP                                                                             | Tylosintartrat | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Får                                 | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Rumänien                      | Romvac Company SA<br>Sos. Centurii nr.7<br>07718, Voluntari<br>Jud. Ilfov<br>Romania                               | Tylavet                                                                                 | Tylosintartrat | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Får                                 | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Rumänien                      | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium                                                 | Pharmasin 200 mg/ml                                                                     | Tylosinbas     | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Rumänien                      | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                                                     | Tylmasin 200 mg/ml                                                                      | Tylosinbas     | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Spanien                       | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium                                                 | PHARMASIN 200<br>mg/ml SOLUCION<br>INYECTABLE PARA<br>BOVINO OVINO<br>CAPRINO Y PORCINO | Tylosinbas     | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Spanien                       | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.                                                                                  | TILOSINA BIOVET JSC<br>200 mg/ml SOLUCION                                               | Tylosinbas     | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,              | Får:<br>Intramuskulärt    |

| <b>Medlemsstat<br/>EU/EES</b> | <b>Sökande/innehavare<br/>av godkännande för<br/>försäljning</b>                      | <b>Namn</b>                                                                                        | <b>INN</b> | <b>Styrka</b> | <b>Läkemedelsform</b>        | <b>Djurart</b>                      | <b>Administreringsväg</b> |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|                               | 4550 Peshtera<br>Bulgaria                                                             | INJECTABLE PARA<br>BOVINO OVINO<br>CAPRINO Y PORCINO                                               |            |               |                              | svin, får                           |                           |
| Spanien                       | CEVA SALUD ANIMAL,<br>S.A.<br>Avda. Diagonal, 609-<br>615<br>08028 Barcelona<br>Spain | TILJET 200 mg/ml<br>SOLUCION<br>INJECTABLE PARA<br>BOVINO, OVINO,<br>CAPRINO Y PORCINO             | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Tyskland                      | CEVA Santé Animale<br>10 Avenue De La<br>Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France      | Tiljet 200mg/ml<br>solution for injection<br>for cattle, pigs, sheep<br>and goats                  | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Tyskland                      | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                        | Tylmasin 200 mg/ml<br>Injektionslösung für<br>Rinder, Schafe, Ziegen<br>und Schweine               | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Tyskland                      | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium                    | Pharmasin 200 mg/ml<br>Injektionslösung für<br>Rinder, Schafe, Ziegen<br>und Schweine              | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Ungern                        | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium                    | PHARMASIN 200<br>mg/ml oldatos injekció<br>szarvasmarhák, juhok,<br>kecskék és sertések<br>részére | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Ungern                        | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                        | TYLMASIN 200 mg/ml<br>oldatos injekció<br>szarvasmarhák, juhok,<br>kecskék és sertések<br>részére  | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Österrike                     | Biovet JSC<br>39 Petar Rakov Str.<br>4550 Peshtera<br>Bulgaria                        | Axentyl 200 mg/ml<br>Injektionslösung für<br>Rinder, Schafe, Ziegen<br>und Schweine                | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |

| <b>Medlemsstat<br/>EU/EES</b> | <b>Sökande/innehavare<br/>av godkännande för<br/>försäljning</b>                 | <b>Namn</b>                                                                              | <b>INN</b> | <b>Styrka</b> | <b>Läkemedelsform</b>        | <b>Djurart</b>                                 | <b>Administreringsväg</b> |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------|
| Österrike                     | Huvepharma NV<br>Uitbreidingstraat 80<br>2600 Antwerpen<br>Belgium               | PHARMASIN 200<br>mg/ml<br>Injektionslösung für<br>Rinder, Schafe, Ziegen<br>und Schweine | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får            | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Österrike                     | Vana GmbH<br>Wolfgang Schmälzl-<br>Gasse 6<br>1020 Wien<br>Austria               | Vanatyl 200 mg/ml -<br>Injektionslösung für<br>Tiere                                     | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>hundar,<br>getter,<br>svin, får | Får:<br>Intramuskulärt    |
| Österrike                     | CEVA Santé Animale<br>10 Avenue De La<br>Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France | Tiljet                                                                                   | Tylosinbas | 200<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>getter,<br>svin, får            | Får:<br>Intramuskulärt    |

## **Bilaga II**

### **Vetenskapliga slutsatser och skälen till ändring av produktresuméerna, märkningen och bipacksedlarna**

# **Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosin i form av injektionsvätska, lösning, för administrering till får (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.

En ansökan lämnades in enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG, dvs. en generisk ansökan om godkännande för försäljning inom ramen för det decentraliserade förfarandet för det veterinärmedicinska läkemedlet Tylovectin, innehållande 200 mg tylosin per ml, med Frankrike som referensmedlemsstat (FR/V/0323/001/DC). Referensläkemedlet är Tylan 200 injektionsvätska, lösning, som har godkänts i olika medlemsstater.

Ansökan om det generiska läkemedlet (Tylovectin) avsåg nötkreatur, svin, får och getter som målarter, vilket är i linje med referensläkemedlet såsom det är godkänt i Frankrike (Tylan 200). I vissa medlemsstater, inräknat Nederländerna, har referensläkemedlet dock inte godkänts för användning till får.

Den föreslagna karenstiden för fårkött för det generiska läkemedlet Tylovectin var 42 dagar, vilket är i linje med det franska referensläkemedlet, Tylan 200.

Av informationen om referensläkemedlet (Tylan 200), som tillhandahölls av referensmedlemsstaten Frankrike, framgick det tydligt att karenstiden för får byggde på en extrapolering från karenstiden för nötkreatur på 28 dagar. Inga specifika resthaltsuppgifter fanns att tillgå för målarten får.

Enligt nuvarande lagstiftning och de relevanta riktlinjerna måste karenstiderna för högsta tillåtna resthalter (MRL, "Maximum Residue Limits") fastställas på grundval av artspecifika uppgifter om eliminering av resthalter för alla vanligt förekommande livsmedelsproducerande arter. Får (-kött) betraktas som en vanligt förekommande livsmedelsproducerande art. Enligt CVMP:s "Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market" (EMA/CVMP/SWP/66781/2005-Rev.1)<sup>1</sup> kan karenstider extrapoleras mellan djurarter, men endast från en vanligt förekommande art till en mindre vanligt förekommande art.

I frånvaro av uppgifter om eliminering av resthalter hos den vanligt förekommande arten får, ansåg Nederländerna att karenstiden för får för referensläkemedlet (Tylan 200) inte var tillräckligt påvisad. Tillämpligheten av referensläkemedlets karenstid för får är därför osäker.

Det har noterats att de godkända karenstiderna för får (mjölk, kött och slaktbiprodukter) för veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosin i form av injektionsvätska, lösning, för administrering till får skiljer sig åt inom EU, t.ex. kött och slaktbiprodukter från får på mellan 8 dagar och 42 dagar; fårmjölk på mellan 4 dagar och 7 dagar. Nederländerna fann det därför nödvändigt att

---

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

hänskjuta ärendet till CVMP till skydd för konsumentssäkerheten inom EU och begärde att kommittén skulle granska alla tillgängliga uppgifter om eliminering av resthalter samt att rekommendera karenstider för får (kött och slaktbiprodukter samt mjölk).

## 2. Diskussion om tillgänglig data

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Information mottogs om de berörda läkemedlens sammansättning (n = 50). För tre av läkemedlen ligger koncentrationen av tylosin på 50 mg/ml, medan den för de övriga 47 läkemedlen ligger på 200 mg/ml.

Oavsett tylosins styrka har 49 av de berörda läkemedlen en mycket likartad sammansättning. För dessa 49 läkemedel är de förtecknade hjälpämnenäna bensylalkohol och propylenglykol (i koncentrationer som varierar något mellan läkemedlen), liksom låga koncentrationer av olika pH-justerare. I denna grupp av 49 läkemedel innehåller de flesta tylosinbas som aktiv substans, medan bara 5 läkemedel innehåller tylosintartrat. De kemiska formerna av den aktiva substansen, tylosinbas eller tartrat, ansågs ha liknande effekter (FAO, 2006<sup>2</sup>), och då tylosin är en svag bas med ett pK<sub>a</sub> på 7,73 kan den förväntas jonisera och bilda salter under fysiologiska förhållanden (dvs. vid pH 7,4). Den kemiska formen anses därför inte påverka upptaget av resthalter från vävnaderna (inräknat injektionsstället). Koncentrationsskillnaderna av bensylalkohol och propylenglykol, och av pH-justerare, har också ansetts inte påverka upptaget av resthalter från vävnader och injektionsstället.

För ett enda läkemedel (Tilocen) användes lösningsmedlet polyetylenglykol 400 istället för propylenglykol. Medan mindre koncentrationsskillnader av samma hjälpämnen inte har ansetts påverka elimineringen av resthalter, kan olika lösningsmedel påverka sammansättningarnas viskositet, vilket kan påverka upptaget. Publicerade uppgifter har också visat att absorptionshastigheten från injektionsstället står i omvänd proportion till läkemedlets viskositet, dvs. ju högre viskositet, desto långsammare absorptionshastighet (Kakemi *et al.*, 1972<sup>3</sup>). Eftersom propylenglykol och polyetylenglykol 400 har olika viskositet kan inte en betydande påverkan på absorptionen och elimineringen av resthalter uteslutas, och därmed på de karenstider som behövs för tylosin injektionsvätska, lösning, med dessa olika hjälpämnen.

### Eliminering av resthalter i kött och slaktbiprodukter från får

Två studier om eliminering av resthalter lämnades in av två av de berörda innehavarna av godkännande för försäljning. Resultaten från en av studierna kunde inte användas eftersom det saknades data om koncentrationerna av resthalter på injektionsstället. Den andra inlämnade studien var en resthaltsstudie i enlighet med goda laboratorised (GLP) med tylosin injektionsvätska, lösning, utförd på får via intramuskulär administrering. Denna studie gjordes med läkemedlet Tylosin/Anafasis, som innehåller bensylalkohol och propylenglykol som hjälpämnen. Från denna studie bekräftades att injektionsstället var den vävnad som bestämmer karenstiden. Data från denna studie kunde inte användas som grund för att extrapolera karenstiden för det enda läkemedel som innehåller hjälpämnet polyetylenglykol 400 (Tilocen, innehavare av godkännande för försäljning: A. Nikolakopoulos S.A), eftersom det inte går att utesluta skillnader mellan absorptionen av resthalter från injektionsstället för dessa två läkemedel (dvs. på grund av skillnaderna i viskositet jämfört med läkemedel med andra hjälpämnen), såsom nämnts i ovanstående avsnitt.

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

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

Resultaten från denna resthaltsstudie har använts för att fastställa karenstiderna för de återstående 49 av de 50 berörda läkemedlen, dvs. för samtliga läkemedel som anses hålla jämförbar kvalitet vad gäller hjälpämnen.

Resthaltsstudien utfördes på får vid en dos på 10 mg/kg kroppsvikt, administrerad var 12:e timme under 3 dagar i följd. Tylosinkoncentrationerna i vävnader (muskel, fett, lever, njure, samt injektionsstället) mättes 3, 7, 10 och 21 dagar efter behandlingen genom en validerad metod för högupplösande vätskekromatografi. Rekommenderad behandling och dos av Tylosin/Anafasis är 10 mg/kg kroppsvikt under 3–5 dagar, även om bara 3 dagars behandling rekommenderas för de flesta läkemedel. Eftersom djuren i studien behandlades två gånger om dagen, istället för en gång om dagen som är den vanliga rekommendationen, kan studieutformningen anses representera ett värsta tänkbart scenario. I denna studie identifierades dock ytterligare brister, dvs. att antalet behandlade djur ( $n = 3$ ) låg under det nödvändiga antalet i VICH GL 48<sup>4</sup>, att djuren var mycket unga (12 kg genomsnittlig kroppsvikt), och att provtagningen vid injektionsstället inte innefattade ett yttre ringprov.

Efter en analys av resthaltsuppgifterna för injektionsstället med hjälp av EMA:s rekommenderade statistikmjukvara (WT 1.4) drogs slutsatsen att inte alla statistiska krav (dvs. F-test) var uppfyllda. Kommittén använde därför den "alternativa" metoden för bestämning av karenstiden, i överensstämmelse med CVMP:s "Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods" (EMA/CVMP/036/95)<sup>5</sup>. Dag 21 efter att den sista dosen administrerats låg koncentrationerna av resthalter i samtliga prov på injektionsstället under de fastställda högsta tillåtna resthalterna (MRL, "Maximum Residue Limit") för tylosin i fårkött på 100 µg/kg. En extra säkerhetsfaktor på 30 procent ansågs nödvändig mot bakgrund av det begränsade antalet behandlade djur ( $n = 3$ ), deras vikt (12 kg genomsnittlig kroppsvikt) och därmed den låga injektionsvolym som behövdes för att behandla dessa tre lamm (0,6 ml), tillsammans med avsaknaden av analyser av ringprov från injektionsstället, vilket gav en karenstid på 28 dagar.

Det noteras att detta läkemedel kan ges till vuxna får och att vuxna får skulle behöva behandlas med högre injektionsvolym. Eftersom karenstiden fastställs med hänsyn till fortsatt förekomst av resthalter på injektionsställena, och en högre injektionsvolym kan orsaka en högre ansamling av lokala resthalter på injektionsställena, skulle en längre karenstid vara nödvändig för vuxna får som ges tylosin intramuskulärt. Även om de nuvarande normerna föreskriver att studier om eliminering av resthalter bör utföras på djur som är representativa för målpopulationen, har det inte varit möjligt att ta fram sådana data inom ramen för detta hänskjutningsförfarande. Ett möjlighet att åtgärda avsaknaden av data från vuxna får skulle därför vara att begränsa injektionsvolymen till volymen i den tillgängliga resthaltsstudien med Tylosin/Anafasis (på 0,6 ml). Men eftersom begränsning av injektionsvolymen skulle kräva att vuxna djur injiceras 8 till 10 gånger per behandlingsdos, anses inte detta lämpligt av både praktiska skäl och med hänsyn till djurskyddet.

Av de tillgängliga resthaltsuppgifterna skulle behandlingen av ett får på 50 kg kräva en injektionsvolym på 2,5 ml. Detta motsvarar en avsättning vid injektionsstället på cirka fyra gånger den mängd tylosin som användes i den tillgängliga resthaltsstudien, på 0,6 ml. En halveringstid ( $T_{1/2}$ ) på cirka två dagar för absorptionen från injektionsstället bestämdes från den tillgängliga resthaltsstudien. Om en större injektion teoretiskt sett skulle ha samma absorptionshastighet som den som fastställts för en volym på 0,6 ml, så skulle karenstiden behöva förlängas med cirka 5 dagar, dvs. sammanlagt 33 dagar (beräknat från 21 dagar, plus ett säkerhetsspann på 30 procent, samt de 5 extra dagarna). Det har dock rapporterats att absorptionshastigheten från injektionsstället är beroende av flera faktorer (t.ex.

---

<sup>4</sup> VICH topic GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker-residue-depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/vich-gl48-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/vich-gl48-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf)

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

injektionsvolym, hjälpämnen, den aktiva substansens lipofilitet), och utan specifika resthaltsuppgifter är det svårt att kvantifiera vilken påverkan en ökad injektionsvolym per injektionsställe har på absorptionshastigheten.

Det är värt att notera att karenstiden för fårkött för många av de läkemedel som omfattas av detta förfarande, inräknat det generiska läkemedlet Tylovecin och referensläkemedlet Tylan 200 såsom det är godkänt i Frankrike, är 42 dagar. Teoretiskt sett skulle en karenstid på 42 dagar möjliggöra en minskad frisättningshastighet på över 250 procent. Medan dessa teoretiska beräkningar inte är vetenskapligt underbyggda av data är det rimligt att anta att en karenstid på 42 dagar skulle garantera att konsumenter inte utsätts för resthalter som inger betänkligheter om injektionsvolymen begränsas till 2,5 ml per injektionsställe.

Därför, och med beaktande av de begränsade uppgifterna och de ovannämnda övervägandena, fann kommittén att en harmonisering av karenstiderna för 49 av de 50 läkemedel som berörs av detta hänskjutningsförfarande till en karenstid på 42 dagar för kött och slaktbiprodukter från får skulle vara ett konservativt sätt att garantera konsumentens säkerheten (dvs. att tillse att resthalterna vid injektionsstället ligger under det fastställda MRL-värdet för tylosin i kött (100 µg/kg)).

För får som väger över 50 kg rekommenderar CVMP att dosen delas upp över två injektionsställen.

### **Nedbrytning av resthalter i fårmjolk**

Inga farmaceutiska studier inlämnades om eliminering av resthalter hos tackor. Emellertid tillhandahölls två offentligt tillgängliga studier för CVMP. Den första studien utfördes med 50 mg/ml tylosin (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, Tjeckien)<sup>6</sup>. I denna studie behandlades sju tackor (Slovak merino) intramuskulärt med tylosinbas 50 mg per ml vid en dosering på 100 mg per 10 kg kroppsvikt, fem dagar i följd. Mjolkprov analyserades med hjälp av en metod för högupplösande vätskekromatografi med fastfasextraktion. Resthalter av tylosin spårades i mjolk under behandlingen, och låg under det fastställda MRL-värdet för tylosin i komjolk (50 µg/kg) 36 timmar efter den sista administreringen, och spårades inte 48 timmar efter den sista behandlingsdosen.

En andra studie utfördes med Najdi-tackor med 200 mg/ml tylosin (Tylan 200)<sup>7</sup>. Målet för denna studie var att utvärdera kinetiken och minskningen av resthalter av tylosin i mjolk och plasma hos lakterande tackor, efter en enstaka intramuskulär injektion av tylosin vid dosen 10 mg/kg kroppsvikt. Emellertid angavs inte resthalternas faktiska koncentrationer, och studien utfördes med en enstaka injektion istället för upprepade injektioner. Därför fann kommittén att uppgifterna anses vara av begränsat värde inom ramen för detta hänskjutningsförfarande.

Visserligen har de ovannämnda resthaltsstudierna gjorts tillgängliga, men mjolk från får anses vara ett mindre vanligt förekommande livsmedel och karenstiderna för fårmjolk kan extrapoleras från dem för komjolk i enlighet med CVMP:s "Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market" (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Detta tillvägagångssätt föreslogs av vissa av de berörda innehavarna av godkännande för försäljning, och stöds av CVMP.

Dessutom granskade JECFA tylosin vid sitt 66:e möte och jämförde elimineringen av resthalter av tylosin i mjolk från kor och får (JECFA, 2006<sup>8</sup>). Resultaten visar att resthalter av tylosin elimineras snabbare i mjolk från tackor än i mjolk från kor. Två dagar efter den sista dosen kunde tylosin inte

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

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

<sup>8</sup> [http://www.fao.org/tempref/AG/agn/food/tylosin\\_2006.pdf](http://www.fao.org/tempref/AG/agn/food/tylosin_2006.pdf)

längre spåras i fårmjolk. Därför visar dessa data att en 1:1-extrapolering av karenstiden för mjolk från kor till tackor är motiverad.

## Diskussion

Det finns 50 läkemedel inom ramen för detta hänskjutningsförfarande. Sammansättningen av 49 av de berörda läkemedlen är mycket likartad. För dessa 49 läkemedel är de förtecknade hjälpämnenä bensylalkohol och propylenglykol (i koncentrationer som varierar något mellan olika läkemedel) samt låga koncentrationer av olika pH-justerare. Det kvarvarande läkemedlet innehåller polyetylen glykol 400 istället för propylenglykol. Mindre skillnader i koncentrationerna av samma hjälpämnen har inte ansetts påverka elimineringen av resthalter från injektionsstället, men olika lösningsmedel kan påverka sammansättningarnas viskositet, och därmed påverka upptaget av resthalter från injektionsstället. Injektionsstället är den vävnad som bestämmer karenstiden, varför det inte går att motivera extrapolering av resthaltssuppgifterna från läkemedlen som innehåller propylenglykol till läkemedlet som innehåller polyetylen glykol 400.

Till CVMP inlämnades en resthaltsstudie i enlighet med god laboratoriesed (GLP) med tylosin injektionsvätska, lösning, utförd på får via intramuskulär administrering. Denna studie utfördes med läkemedlet Tylosin/Anafasis, som innehåller bensylalkohol och propylenglykol som hjälpämnen. Data från denna studie kunde av ovanstående skäl inte extrapoleras till det enda läkemedel som innehåller hjälpämnet polyetylen glykol 400 (Tilocen, innehavare av godkännande för försäljning: A. Nikolakopoulos S.A).

Ett antal brister identifierades i denna studie (mer specifikt att antalet behandlade djur ( $n = 3$ ) var lägre än det nödvändiga antalet i VICH GL 48, att djuren var mycket unga (12 kg genomsnittlig kroppsvikt) samt att provtagningen vid injektionsstället inte innefattade ett yttre ringprov). Men resultaten visade att injektionsstället är den vävnad som bestämmer karenstiden och resultaten från denna resthaltsstudie har använts för att fastställa karenstiderna för 49 av de 50 berörda läkemedlen.

Dag 21 efter att den sista dosen administrerats låg koncentrationerna av resthalter på injektionsstället under det fastställda MRL-värdet för tylosin i fårkött, på 100 µg/kg. För att bemöta vissa brister i uppsättningen data, ansågs dock en extra säkerhetsfaktor på 30 procent vara nödvändig, vilket ledde till en karenstid på 28 dagar. Eftersom läkemedlet kan ges till vuxna får, och högre injektionsvolymmer därmed skulle krävas, har det teoretiskt beräknats att en längre karenstid på fem dagar (dvs. sammanlagt 33 dagar) kan täcka den ökade volym som behövs för att behandla får på upp till 50 kg kroppsvikt, med en högsta volym på 2,5 ml. Absorptionshastigheten från injektionsstället är dock beroende av ett flertal olika faktorer, och utan specifika resthaltssuppgifter är det svårt att kvantifiera vilken påverkan en ökad injektionsvolym per injektionsställe har på absorptionshastigheten.

Det noteras att en karenstid på 42 dagar för kött och slaktbiprodukter för närvarande är fastställd för flera av läkemedlen i detta hänskjutningsförfarande. Kommittén fann att harmonisering av karenstiderna för 49 av de läkemedel som berörs av detta hänskjutningsförfarande till en karenstid på 42 dagar för kött och slaktbiprodukter från får skulle vara ett konservativt sätt att garantera konsumentssäkerheten (dvs. att resthalterna vid injektionsstället ska ligga under det fastställda MRL-värdet för tylosin i kött (100 µg/kg)). En karenstid på 42 dagar skulle nämligen möjliggöra en minskad frisättningshastighet på över 250 procent och garantera konsumentssäkerheten om injektionsvolymen begränsas till 2,5 ml per injektionsställe. För får som väger över 50 kg rekommenderar dock CVMP att dosen delas upp över två injektionsställen (maximal injektionsvolym på 2,5 ml per ställe).

Vad gäller fastställandet av karenstider för fårmjolk inlämnades inga farmaceutiska studier om eliminering av resthalter hos tackor. Emellertid tillhandahölls två offentligt<sup>9,10</sup> tillgängliga studier för

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

CVMP. Av dessa två publicerade studier saknades det data i den ena som kunde användas inom ramen för detta hänskjutningsförfarande. Den andra offentligt tillgängliga studien visade att resthalter av tylosin i fårmjolk låg under MRL-värdena för tylosin i komjolk (50 µg/kg) 36 timmar efter den sista administreringen, och inte spårades 48 timmar efter den sista behandlingsdosen.

Mjolk från får anses dock vara ett mindre vanligt förekommande livsmedel, och i enlighet med CVMP:s "Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market" (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) kan karenstiderna för fårmjolk extrapoleras från dem för komjolk. Referensläkemedlet Tylan 200 har en karenstid för fårmjolk på 108 timmar, vilket är samma karenstid som för komjolk i de flesta medlemsstater för samma läkemedel. CVMP föreslår därför att karenstiden för mjolk harmoniseras till 108 timmar för de berörda läkemedlen genom det tillvägagångssätt som beskrivs i den ovannämnda vägledningen.

### 3. Bedömning av nytta-risk-förhållandet

#### Inledning

CVMP ombads att granska alla tillgängliga uppgifter om eliminering av resthalter för veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosin i form av injektionsvätska, lösning, för intramuskulär användning till får samt att rekommendera karenstider för kött, slaktbiprodukter och mjolk som erhållits från behandlade får.

#### Nyttobedömning

De berörda läkemedlens effekt på får har inte specifikt utvärderats som del av denna hänskjutning, men de utvärderade läkemedlen anses vara effektiva när det gäller att behandla och förebygga angrepp av parasiter, i vilket ingår luftvägsinfektioner orsakade av grampositiva mikroorganismer och mastit orsakat av grampositiva mikroorganismer.

#### Riskbedömning

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

En risk har identifierats vad gäller längden på de godkända karenstiderna för får (kött och slaktbiprodukter samt mjolk), som för vissa läkemedel kanske inte är tillräckliga för att resthalter av tylosin ska hamna under de tillåtna MRL-värdena i alla ätbara vävnader vid slutet av karenstiden. Detta innebär en risk för konsumenter av kött, slaktbiprodukter och mjolk från får som behandlats med dessa läkemedel.

Utifrån en farmaceutisk studie om resthaltseliminering i fårvävnader kunde en karenstid fastställas för fårkött och slaktbiprodukter på 42 dagar för 49 berörda läkemedel. Estrapolering av data utfördes på grundval av hjälpämnenas sammansättning i de berörda läkemedlen.

För fårmjolk visade litteratordata att resthalter av tylosin från fårmjolk elimineras snabbare än resthalter av tylosin från komjolk. I enlighet med CVMP:s "Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market" (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) har karenstiden för komjolk på 108 timmar även fastställts som karenstiden för fårmjolk.

---

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

För det läkemedel som innehåller hjälpämnet polyetylglykol 400 (Tilocen, innehavare av godkännande för försäljning: A. Nikolakopoulos S.A) finns det inga lämpliga uppgifter om eliminering av resthalter för fastställandet av en karenstid för färskött och slaktbiprodukter, samt mjölk.

### **Åtgärder för riskhantering eller riskreducering**

I syfte att garantera säkerheten för konsumenter av livsmedel och livsmedelsprodukter som erhållits från djur som behandlats med läkemedel innehållande tylosin har Europeiska kommissionen fastställt MRL-värden för tylosin i de ätbara vävnaderna från får. För att tylosin-erhållna resthalter ska elimineras till under MRL-värdena måste det finnas tillräcklig tid mellan behandling och slakt.

Kommittén ansåg att koncentrationsskillnaderna för de 49 läkemedel som innehåller bensylalkohol och propylenglykol inte kommer att leda till olika absorptionshastigheter från injektionsstället. Men eftersom injektionsstället är den vävnad som bestämmer karenstiden för läkemedlet som innehåller polyetylglykol 400 (Tilocen, innehavare av godkännande för försäljning: A. Nikolakopoulos S.A), och med tanke på detta hjälpämnes effekt på läkemedlets viskositet kan inte en annan absorptionshastighet för resthalter från injektionsstället uteslutas. Därför bör inte extrapolering användas.

En GLP-studie om eliminering av resthalter inlämnades av en av innehavarna av godkännande för försäljning i förfarandet. Även om flera brister identifierades i studiens utformning medgav uppgifterna en rekommenderad karenstid på 42 dagar för kött och slaktbiprodukter för 49 av de 50 berörda läkemedlen, dvs. för de läkemedel som innehåller 50 mg/ml och 200 mg/ml tylosin som injektionsvätska, lösning, för intramuskulär användning till får, och som innehåller bensylalkohol och propylenglykol som hjälpämnen.

Av data från litteraturen framgick det att resthalter av tylosin från får elimineras snabbare än från mjölk från kor. Mjölk från får anses vara ett mindre vanligt förekommande livsmedel, och i enlighet med CVMP:s "Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended use on minor species (MUMS)/limited market" (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) kan uppgifter om komjölk extrapoleras till fårmjölk. I enlighet med denna metod kan en karenstid för fårmjölk fastställas till 108 timmar.

CVMP övervägde en kompletterande riskreducerande åtgärd för att begränsa de maximala injektionsvolymerna till 2,5 ml för får på högst 50 kg kroppsvikt. För får över 50 kg kroppsvikt rekommenderar CVMP att dosen delas upp över två injektionsställen.

### **Bedömning och slutsatser om nytta-risk-förhållandet**

Efter att ha granskat skälen till hänskjutning och de tillgängliga uppgifterna fann CVMP följande: för 49 av de 50 läkemedlen, dvs. alla läkemedel som innehåller bensylalkohol och propylenglykol som hjälpämnen, ska karenstiderna för kött och slaktbiprodukter som erhållits från behandlade får ändras till 42 dagar. Samtidigt ska karenstiderna för mjölk som erhållits från behandlade får ändras till 108 timmar för att garantera konsumentens säkerhet.

För dessa 49 berörda veterinärmedicinska läkemedel förblir det övergripande nytta-riskförhållandet positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna införs i produktinformationen (se bilaga III).

För läkemedlet Tilocen (innehavare av godkännande för försäljning: A. Nikolakopoulos S.A) innehållande tylosin i form av injektionsvätska, lösning, för användning till målarten får, och innehållande polyetylglykol 400, fanns det inga tillgängliga uppgifter som kunde användas för att fastställa lämpliga karenstider som kunde garantera att resthalterna ligger under de fastställda MRL-värdena för tylosin hos får 42 dagar efter behandlingen.

Kommittén finner därför att nytta-riskförhållandet för det veterinärmedicinska läkemedlet Tilocen (innehavare av godkännande för försäljning: A. Nikolakopoulos S.A) innehållande tylosin i form av injektionsvätska, lösning, för användning till målarten får, och innehållande polyetylglykol 400 inte är gynnsamt i frånvaro av tillräckliga data om eliminering av resthalter för att motivera en karenstid på 42 dagar för fårkött och slaktbiprodukter, och 108 timmar för fårmjolk. För detta läkemedel rekommenderar därför kommittén ändring av de befintliga godkännandena för försäljning för att avlägsna eventuell hänvisning till målarten får.

## **Skäl till ändring av produktresuméerna, märkningen och bipacksedlarna**

Skälen är som följer:

- De tillhandahållna uppgifterna visar att 49 av de berörda läkemedlen har en mycket likartad sammansättning. För dessa 49 läkemedel är de förtecknade hjälpämnenas bensylalkohol och propylenglykol, samt låga koncentrationer av olika pH-justerare. Skillnaderna i koncentrationerna av bensylalkohol och propylenglykol, liksom av pH-justerare, anses inte påverka upptaget av resthalter från injektionsstället. För ett enda berört läkemedel (Tilocen, innehavare av godkännande för försäljning: A. Nikolakopoulos S.A) används lösningsmedlet polyetylglykol 400 istället för propylenglykol. Eftersom propylenglykol och polyetylglykol 400 har olika viskositet kan inte en betydande effekt på absorptionen och elimineringen av resthalter från injektionsstället uteslutas, och därmed på karenstiderna.
- En resthaltsstudie lämnades in som utförts i enlighet med god laboratoriesed (GLP) med tylosin injektionsvätska, lösning, använt intramuskulärt till får. Från denna kunde karenstider för kött och slaktbiprodukter från behandlade får fastställas för 49 berörda läkemedel, dvs. för läkemedlen med hjälpämnenas bensylalkohol och propylenglykol. Denna karenstid ansågs tillräcklig och säker för konsumenten om injektionsvolymen begränsades.
- Ingen lämplig studie om eliminering av resthalter inlämnades varifrån resultaten kunde extrapoleras till det berörda läkemedlet Tilocen (innehavare av godkännande för försäljning: A. Nikolakopoulos S.A) innehållande tylosin i form av injektionsvätska, lösning, för användning till målarten får, och innehållande polyetylglykol 400 som hjälpämne.
- Mjolk från får är ett mindre vanligt förekommande livsmedel och karenstiderna för fårmjolk kan extrapoleras från dem för komjolk. Dessutom visade offentligt tillgängliga uppgifter att resthalter i fårmjolk elimineras snabbare än i komjolk och inte kan spåras 48 timmar efter den sista behandlingsdosen.
- Baserat på de tillgängliga uppgifterna fann CVMP att karenstiderna för kött och slaktbiprodukter samt mjolk som erhållits från behandlade får bör ändras för att garantera konsumentens säkerhet för alla veterinärmedicinska läkemedel, i enlighet med bilaga I, utom för Tilocen (innehavare av godkännande för försäljning: A. Nikolakopoulos S.A).
- Baserat på de tillgängliga uppgifterna fann CVMP att karenstiderna för kött och slaktbiprodukter samt mjolk som erhållits från behandlade får inte kan fastställas för Tilocen (innehavare av godkännande för försäljning: A. Nikolakopoulos S.A), i enlighet med bilaga I.

CVMP har rekommenderat ändringar i godkännandena för försäljning för veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosin i form av injektionsvätska, lösning, för intramuskulär användning till får i syfte att ändra produktresuméerna, märkningen och bipacksedlarna i linje med rekommenderade ändringar i produktinformationen, så som beskrivs i bilaga III.

## Bilaga III

### Ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén, märkningen och bipacksedeln

#### **A. För Tilocen, listat i bilaga I (innehavare av godkännande för försäljning: Nikolakopoulos S.A)**

Alla hänvisningar till målarten får ska tas bort från produktresumén, märkningen och bipacksedeln.

#### **B. För alla andra läkemedel som listas i bilaga I**

### Produktresumé

#### **4.9 Dosering och administreringssätt**

För får över 50 kg kroppsvikt rekommenderar CVMP att dosen delas upp över två injektionsställen (maximalt 2,5 ml injektionsvolym per injektionsställe).

#### **4.11 Karenstid(er):**

Får:

Kött och slaktbiprodukter: 42 dagar.

Mjölk: 108 timmar

### Märkning

|                     |
|---------------------|
| <b>8. KARENSTID</b> |
|---------------------|

Får:

Kött och slaktbiprodukter: 42 dagar.

Mjölk: 108 timmar

### Bipacksedel

#### **8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För får över 50 kg kroppsvikt rekommenderar CVMP att dosen delas upp över två injektionsställen (maximalt 2,5 ml injektionsvolym per injektionsställe).

#### **10. KARENSTID**

Får:

Kött och slaktbiprodukter: 42 dagar.

Mjölk: 108 timmar