

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, concentraciones de los medicamentos veterinarios, especies animales, vías de administración y solicitantes/titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante / titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especie de destino	Vía de administración
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Austria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ternero s Ovino Caprino Porcino Perros	IM
Bélgica	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM
Bélgica	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especie de destino	Vía de administración
Bulgaria	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Croacia	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Chipre	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Dinamarca	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Dinamarca	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especie de destino	Vía de administración
Estonia	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Finlandia	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Francia	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Francia	HUVEPHARMA Uitbreedingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Francia	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante / titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especie de destino	Vía de administración
Francia	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Francia	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Alemania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Alemania	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Alemania	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especie de destino	Vía de administración
Alemania	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM
Grecia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Hungría	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Hungría	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Hungría	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especie de destino	Vía de administración
Irlanda	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM
Irlanda	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Irlanda	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM
Italia	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especie de destino	Vía de administración
Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino Perros	IM
Italia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Italia	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM
Italia	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Letonia	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante / titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especie de destino	Vía de administración
Países Bajos	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Pharmasin	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Polonia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Polonia	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM
Polonia	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especie de destino	Vía de administración
Portugal	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Ld ^a R. Cesário Verde, 5 - piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 Queijas Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM
Rumanía	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante / titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especie de destino	Vía de administración
Rumanía	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM
República Eslovaca	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)
República Eslovaca	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM
Eslovenia	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)
España	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especie de destino	Vía de administración
España	VETOQUINOL ESPECIALIDADES VETERINARIAS, S.A. A. Fuencarral Alcobendas km 15 700 Edificio Europa I Portal 3 2º5 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	TYLUCIL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)
España	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
España	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Ovino Caprino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Suecia	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)
Reino Unido	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Forma farmacéutica	Concentración	Especie de destino	Vía de administración
Reino Unido	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM
Reino Unido	Vetoquinol UK Ltd Vetoquinol House Great Slade Buckingham Industrial Park Buckingham MK18 1PA United Kingdom	Tylucyl 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tilosina	Solución inyectable	200,000 IU/ml	Bovino Porcino	IM IV lenta (bovino)

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos veterinarios que contienen tilosina administrados por vía parenteral y destinados al tratamiento de la mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma* (véase el Anexo I)

1. Introducción

La tilosina es un antibiótico macrólido producido por *Streptomyces fradiae*. Es activo principalmente contra bacterias grampositivas y micoplasmas. No es eficaz frente a enterobacterias. La tilosina y sus sales fosfato y tartrato se utilizan en medicamentos veterinarios para el tratamiento de enfermedades provocadas por organismos sensibles. Se puede administrar por vía oral o parenteral. Los macrólidos están considerados antimicrobianos de importancia crítica en la medicina tanto humana como veterinaria, si bien la tilosina no se utiliza en la medicina humana.

Finlandia señaló que hay medicamentos veterinarios que contienen tilosina administrados por vía parenteral y destinados al tratamiento de la mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma* (o *Mycoplasma bovis*) que están autorizados actualmente o pendientes de autorización en la Unión Europea.

La mastitis causada por *M. bovis* se diferencia en varios aspectos de las infecciones provocadas por la mayoría de los patógenos más habituales que causan mastitis (p. ej., especies de estreptococos y de estafilococos). A menudo resulta afectado más de un cuarto de la ubre y se produce una clara disminución de la producción de leche. El patógeno es muy contagioso y provoca graves pérdidas económicas.

Finlandia indicó que la bibliografía científica actual no contiene datos que respalden la indicación de «mastitis bovina causada por *Mycoplasma bovis*»; al contrario, se afirma generalmente que no existe ninguna opción de tratamiento antimicrobiano para la mastitis bovina causada por micoplasmas.

Finlandia consideró que el tratamiento ineficaz de la mastitis por micoplasmas con tilosina representa un grave problema para la salud humana y animal, ya que retrasa el diagnóstico correcto, permite la propagación del patógeno a otras vacas, dificulta la aplicación de medidas de control eficientes/prudentes y aumenta el riesgo de que aparezca resistencia a los antimicrobianos debido al uso innecesario de estos medicamentos.

Por consiguiente, el 22 de junio de 2016, Finlandia inició un procedimiento de arbitraje, conforme al artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE, para los medicamentos veterinarios que contienen tilosina administrados por vía parenteral y destinados al tratamiento de la mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*. Se solicitó al Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) que tuviera en cuenta los datos disponibles y los conocimientos científicos actuales y que proporcionara un dictamen acerca de si la indicación de «mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*» debía aprobarse, mantenerse, modificarse o eliminarse de la información de los productos mencionados anteriormente.

2. Análisis de los datos disponibles

El uso de tilosina como medicamento veterinario se ha abordado en el documento de reflexión del CVMP sobre el uso de macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (MLE) en animales destinados a la producción de alimentos en la Unión Europea: desarrollo de resistencia y repercusión en la salud

humana y animal (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. El Comité concluyó que las indicaciones de uso deben restringirse preferiblemente a aquellas en las que se haya demostrado eficacia, y que deben evitarse las indicaciones generales que no tengan una base clínica sólida. En el caso de los productos que cuenten con pocos datos, las indicaciones deben revisarse y modificarse en función de los conocimientos científicos, cuando proceda.

En este procedimiento, ninguno de los solicitantes o titulares de las autorizaciones de comercialización afectados presentó datos que respaldasen el uso de la tilosina administrada por vía parenteral en el tratamiento de la mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*. El titular de la autorización de comercialización del medicamento de referencia «Tylan 200 mg/ml», Elanco Animal Health, admitió las dudas planteadas y concluyó que no se dispone de datos clínicos y preclínicos fiables en apoyo de la indicación correspondiente. Por tanto, este titular de la autorización de comercialización propuso la eliminación de «especies de *Mycoplasma*» de las indicaciones en la mastitis bovina para los productos inyectables con tilosina afectados en la Unión Europea.

Las especies de *Mycoplasma* provocan diversas infecciones, como enfermedades respiratorias, otitis media, artritis y mastitis en ganado de todo el mundo. El patógeno más importante de este género es *Mycoplasma bovis*, que se aisló por primera vez de la mastitis bovina en los EE.UU. en el decenio de 1960. Desde entonces, se ha diseminado al ganado en todo el mundo y es conocido por provocar graves pérdidas económicas en los rebaños afectados.

La mastitis causada por *M. bovis* se diferencia en varios aspectos de las infecciones provocadas por la mayoría de los patógenos más habituales que causan mastitis (p. ej., especies de estreptococos y de estafilococos). *M. bovis* es un patógeno de las ubres muy contagioso que generalmente provoca mastitis en varios cuartos, ya que se puede diseminar a través de la sangre. Los signos clínicos son variables, pero la pérdida de leche suele ser importante. Las vacas infectadas mantienen un aspecto externo normal y presentan pocos signos clínicos, incluso en los casos graves. La leche afectada puede parecer normal, pero a veces muestra un aspecto purulento o contiene secreciones anormales y de color extraño. Además de propagarse a los otros cuartos de la ubre, los micoplasmas pueden diseminarse a través de la sangre a otras partes del cuerpo, como las articulaciones, las vías respiratorias y los oídos. Los micoplasmas también se propagan fácilmente a través de la leche infectada o de las ordeñadoras; por tanto, la mastitis no detectada o mal tratada en una vaca puede llegar a provocar múltiples infecciones en animales de diferentes edades.

Los micoplasmas no crecen en medios convencionales, lo que dificulta el diagnóstico, sino que precisan medios especiales y un ambiente concreto, y tienen un periodo de incubación prolongado (7-10 días). Por esos mismos motivos es complicado realizar antibiogramas de las especies de *Mycoplasma*. Cuando se autorizó por primera vez la tilosina para uso veterinario, no se disponía de una metodología para antibiogramas aceptada en todo el mundo y esta situación no ha cambiado.

Las técnicas modernas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han permitido la identificación significativamente más rápida de *M. bovis*. El tiempo de análisis se ha reducido a unas horas, frente a las casi dos semanas necesarias con los cultivos convencionales. El cribado de los tanques de leche a granel puede servir para detectar infecciones en el rebaño y el muestreo de vacas individuales o de un grupo de animales permite localizar a los animales portadores y las nuevas infecciones.

Pese a la mejora de las técnicas diagnósticas, un importante reto en el diagnóstico de la mastitis por micoplasmas (y en la valoración del éxito del tratamiento antimicrobiano) sigue siendo que el patógeno puede excretarse de forma intermitente en la leche de las vacas infectadas.

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

En 1977 Jasper ² describió que la resolución natural de la enfermedad era imprevisible y reconoció el riesgo de excreción intermitente por las vacas. Estos hallazgos se han verificado desde entonces. En el estudio de Biddle *et al.*, 2003³, se obtuvieron a diario durante 28 días muestras de leche de 10 vacas lecheras infectadas por especies de *Mycoplasma* y se sembraron directamente en agar para micoplasma para evaluar los patrones de excreción. El 29 % de las muestras combinadas (81/280) y el 43 % de las muestras de leche de un cuarto (433/1 008) no mostraron crecimiento de micoplasmas. Los autores llegaron a la conclusión de que el riesgo de errores diagnósticos aumenta cuando no se analizan varias muestras de leche. Antiguamente, un resultado negativo del cultivo después del tratamiento podría haberse interpretado erróneamente como una curación bacteriológica, pero ahora se sabe que se trata simplemente de una característica de la infección.

Jasper fue además uno de los primeros autores en cuestionarse la eficacia de los antimicrobianos en el tratamiento de la mastitis por micoplasmas. Publicó investigaciones con diversos antimicrobianos, incluida la tilosina. Hay pocos detalles de sus experimentos, pero en general describió que los resultados no fueron fructuosos. El porcentaje de vacas positivas para *M. bovis* después de 5 días de tratamiento con tilosina (3 g/vaca/día i.m.) ascendía al 53 % (8/15) (Jasper (1977)). La dosis de 3 g/vaca/día se encuentra dentro del intervalo de dosis autorizado generalmente en Europa, que es de 4-10 mg/kg/día i.m.

Una búsqueda bibliográfica rigurosa para encontrar nuevos datos sobre la eficacia de la tilosina en el tratamiento de la mastitis por micoplasmas no reveló estudios originales. En cambio, se han publicado varios artículos de revisión exhaustivos relativos a la mastitis por micoplasmas (Pfützner y Sachse (1996)⁴, Nicholas y Ayling (2003)⁵, Gonzalez y Wilson (2003)⁶, Maunsell *et al.* (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas *et al.* (2016)⁹). La opinión común de estas revisiones es que la mastitis por micoplasmas no tiene cura o bien no responde al tratamiento antimicrobiano y que la identificación rápida de los animales infectados es vital para evitar la diseminación del patógeno en el rebaño.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Introducción

El objetivo del procedimiento de arbitraje era analizar los datos disponibles y los conocimientos científicos actuales relativos a la eficacia de las formulaciones de tilosina administradas por vía parenteral para el tratamiento de la mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*.

Evaluación de beneficios

Los solicitantes/titulares de las autorizaciones de comercialización no presentaron datos clínicos ni preclínicos en apoyo de la indicación y no se han identificado beneficios del uso de la tilosina en el tratamiento de la mastitis causada por especies de *Mycoplasma*. Estos medicamentos veterinarios están indicados también para el tratamiento de otras enfermedades, entre ellas, infecciones

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

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

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

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

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

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

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

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

respiratorias y gastrointestinales, pero estas indicaciones están fuera del alcance de este procedimiento de arbitraje.

Evaluación de riesgos

La tilosina pertenece al grupo de los macrólidos, que se consideran antimicrobianos de importancia crítica en la medicina humana y veterinaria. Se acepta generalmente que todo uso de antimicrobianos aumenta el riesgo de resistencia a los antimicrobianos y, por tanto, con el fin de reducir al mínimo el riesgo de transmisión de resistencias al público y a los animales, se debe evitar cuidadosamente su uso innecesario.

M. bovis es un patógeno muy contagioso de las ubres que se propaga con facilidad. Representa un importante problema para la producción de leche y para el bienestar de los animales en los rebaños afectados, además de ocasionar graves pérdidas económicas. Además de la mastitis, las especies de *Mycoplasma* provocan infecciones respiratorias, artritis y otitis (media) en ganado bovino joven y viejo. El tratamiento ineficaz de la mastitis causada por especies de *Mycoplasma* con tilosina retrasa el diagnóstico correcto, dificulta la aplicación de medidas de control eficientes y permite la propagación del patógeno a otros animales del rebaño, lo que supone un riesgo para la salud y el bienestar de los animales y aumenta la necesidad de tratamiento con antimicrobianos y la aparición de resistencia a estos medicamentos.

La vigilancia de la falta de eficacia forma parte del sistema de farmacovigilancia veterinaria. Sin embargo, es difícil, cuando no imposible, valorar el verdadero grado de ineficacia de la tilosina en el tratamiento de la «mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*» basándose únicamente en los datos de farmacovigilancia, pues es muy probable que solo se notifiquen acontecimientos adversos muy aislados con los antimicrobianos.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

El Comité consideró que se debían eliminar todas las referencias a las indicaciones «mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*» o «mastitis bovina causada por *Mycoplasma bovis*» de la información sobre el producto de los medicamentos veterinarios que contienen tilosina administrados por vía parenteral.

Dado que las indicaciones mencionadas han figurado en la información sobre el producto de estos medicamentos veterinarios durante muchos años, el Comité señaló que debía proporcionarse información sobre la retirada de la indicación, de modo que se debe añadir a la información del producto la siguiente advertencia: «*Los datos de eficacia no respaldan el uso de tilosina para el tratamiento de la mastitis bovina causada por especies de Mycoplasma.*»

Evaluación y conclusiones sobre la relación riesgo/beneficio

Sobre la base de la información disponible, el Comité consideró que el tratamiento de la mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma* con medicamentos veterinarios que contienen tilosina administrados por vía parenteral no es eficaz. Además, el Comité concluyó que el tratamiento antimicrobiano ineficaz con tilosina retrasa el diagnóstico correcto, dificulta la aplicación de medidas de control eficientes y permite la propagación del patógeno, lo que supone un riesgo para el bienestar de los animales, provoca graves pérdidas económicas y aumenta el uso de antimicrobianos y la resistencia a estos medicamentos

Con la condición de que se suprima la «mastitis bovina causada por especies de Mycoplasma» y la «mastitis bovina causada por Mycoplasma bovis» de la indicación de los productos que contienen tilosina parenteral, el Comité señaló que la relación riesgo/beneficio de estos productos se sigue considerando positiva.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando lo siguiente:

- al no disponerse de datos preclínicos ni clínicos y a la vista de los conocimientos científicos actuales, el CVMP opinó que el tratamiento de la mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma* con medicamentos veterinarios que contienen tilosina administrados por vía parenteral no es eficaz;
- el CVMP consideró que el tratamiento antimicrobiano ineficaz de la mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma* con tilosina retrasa el diagnóstico correcto, dificulta la aplicación de medidas de control eficientes y permite la propagación del patógeno, lo que supone un riesgo para la salud y el bienestar de los animales, provoca graves pérdidas económicas y aumenta el riesgo de resistencia a los antimicrobianos debido a la mayor necesidad de estos tratamientos. Por consiguiente, el CVMP concluyó que no se pueden mantener las indicaciones «mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*» o «mastitis bovina causada por *Mycoplasma bovis*»;

el CVMP ha recomendado modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos veterinarios que contienen tilosina administrados por vía parenteral y destinados al tratamiento de la mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma* (ver Anexo I) a fin de modificar el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto en consonancia con los cambios recomendados en la información sobre el producto indicados en el Anexo III. Además, no se concederá esta indicación a las solicitudes de autorización de comercialización pendientes (ver Anexo I).

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.2 Indicaciones de uso

Suprimir, cuando proceda, la indicación «mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*». En los casos en que la indicación de un producto concreto especifique que el patógeno de la mastitis es *Mycoplasma bovis*, también se suprimirá esta indicación.

Se añadirá el texto siguiente en todos los productos:

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Los datos de eficacia no respaldan el uso de tilosina para el tratamiento de la mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*.

4.9 Posología y vía de administración

Suprimir, cuando proceda, cualquier recomendación posológica específica relacionada con la «mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*». En los casos en que la indicación de un producto concreto especifique que el patógeno de la mastitis es *Mycoplasma bovis*, también se suprimirá la recomendación posológica.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Suprimir, cuando proceda, todas las referencias a la «mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma* o por *Mycoplasma bovis*».

Etiquetado:

Suprimir, cuando proceda, todas las referencias a la «mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma* o por *Mycoplasma bovis*».

Prospecto:

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Suprimir, cuando proceda, la indicación «mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*». En los casos en que la indicación de un producto concreto especifique que el patógeno de la mastitis es *Mycoplasma bovis*, también se suprimirá esta indicación.

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Suprimir, cuando proceda, cualquier recomendación posológica específica relacionada con la «mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*». En los casos en que la indicación de un producto concreto especifique que el patógeno de la mastitis es *Mycoplasma bovis*, también se suprimirá la recomendación posológica.

Se añadirá el texto siguiente en todos los productos:

12. ADVERTENCIAS ESPECIALES

Precauciones especiales para su uso en animales:

Los datos de eficacia no respaldan el uso de tilosina para el tratamiento de la mastitis bovina causada por especies de *Mycoplasma*.