

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, concentraciones de los medicamentos veterinarios, especies animales, vía de administración, solicitantes y 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	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Alemania	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Alemania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Alemania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Austria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ganado ovino: vía intramuscular
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, perros, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Austria	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tilosina base	50 mg/ml	Solución inyectable	Gatos, bovino, perros, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, perros, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Bulgaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tilosina base	50 mg/ml	Solución inyectable	Gatos, bovino, perros, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Bulgaria	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Dinamarca	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Dinamarca	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
España	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ganado ovino: vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
España	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
España	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Estonia	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Estonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Francia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Francia	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Ovino	Ovino: vía intramuscular
Francia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Francia	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Ovino	Ovino: vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Francia	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Grecia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Grecia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tartrato de tilosina	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Grecia	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Grecia	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tartrato de tilosina	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Ovino: vía intramuscular
Grecia	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tartrato de tilosina	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, ovino, porcino, perros, gatos	Ovino: vía intramuscular
Hungría	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Hungría	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Irlanda	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Irlanda	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Italia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Italia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Letonia	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Letonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Lituania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tilosina base	50 mg/ml	Solución inyectable	Gatos, bovino, perros, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Lituania	Huvepharma NV	PHARMASIN 200 mg/ml	Tilosina	200	Solución	Bovino,	Ovino:

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	base	mg/ml	inyectable	caprino, porcino, ovino	vía intramuscular
Polonia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Polonia	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a Warszawa 03-715 Poland	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular
Rumanía	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tartrato de tilosina	200 mg/ml	Solución inyectable	Ovino	Ovino: vía intramuscular
Rumanía	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tartrato de tilosina	200 mg/ml	Solución inyectable	Ovino	Ovino: vía intramuscular
Rumanía	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	Pharmasin 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino,	Ovino: vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
	Belgium					ovino	
Rumanía	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solución inyectable	Bovino, caprino, porcino, ovino	Ovino: vía intramuscular

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los resúmenes de las características de los productos, los etiquetados y los prospectos

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos para uso veterinario que contienen tilosina presentados en solución inyectable para administración a ovino (ver 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.

Se presentó una solicitud con arreglo al artículo 13, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE, es decir, una solicitud de autorización de comercialización para un genérico en el marco del procedimiento descentralizado para el medicamento de uso veterinario Tylovectin, que contiene 200 mg de tilosina por ml, con Francia como Estado miembro de referencia (FR/V/0323/001/DC). El producto de referencia es Tylan 200 solución inyectable, autorizado en varios Estados miembros.

La solicitud del producto genérico (Tylovectin) se refería al ganado bovino, porcino, ovino y caprino como especies de destino, lo que coincide con el producto de referencia autorizado en Francia (Tylan 200). Sin embargo, en algunos Estados miembros, como los Países Bajos, el producto de referencia no ha sido autorizado para su uso en ovino.

El tiempo de espera propuesto para la carne de ovino con el producto genérico Tylovectin fue de 42 días, lo que coincide con el producto de referencia en Francia, Tylan 200.

En vista de la información sobre el producto de referencia (Tylan 200) facilitada por el Estado miembro de referencia Francia, quedó claro que el tiempo de espera para ovino se basó en una extrapolación del tiempo de espera en bovino, de 28 días. No se disponía de datos específicos sobre residuos en ovino.

De conformidad con la legislación vigente y las directrices pertinentes, los tiempos de espera para los límites máximos de residuos han de establecerse a partir de datos de eliminación de los residuos específicos de cada especie para todas las especies mayores productoras de alimentos. El ovino (carne) se considera una especie mayor productora de alimentos. La directriz del Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP) sobre los requisitos de seguridad y datos sobre residuos para los medicamentos veterinarios para usos y especies menores (MUMS) o con un mercado limitado (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–rev. 1)¹ permite la extrapolación del tiempo de espera entre especies animales, pero solo de una especie mayor a una especie menor.

En ausencia de datos de eliminación de los residuos en la especie mayor ovino, los Países Bajos consideraron que el tiempo de espera del producto de referencia (Tylan 200) para ovino no estaba debidamente justificado. Por consiguiente, no está clara la idoneidad del tiempo de espera del producto de referencia en ovino.

Se ha observado que existen diferentes tiempos de espera aprobados en ovino (leche y carne) para los medicamentos veterinarios que contienen tilosina presentados en forma de solución inyectable para administración a ovino en toda la UE, por ejemplo, de 8 a 42 días para la carne de ovino; de 4 a 7 días

¹ 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

para la leche de ovino. Por consiguiente, los Países Bajos consideraron que era necesario remitir el asunto al CVMP a fin de proteger la seguridad de los consumidores en la Unión y solicitó que el Comité revisara todos los datos de eliminación de los residuos disponibles y los tiempos de espera recomendados para ovino (carne y leche).

2. Análisis de los datos disponibles

Composición cualitativa y cuantitativa

Se recibió información sobre la composición de los productos afectados (n=50). En tres de los productos, la concentración de tilosina es de 50 mg/ml, mientras que en los otros 47 productos es de 200 mg/ml.

Con independencia de la concentración de tilosina, la formulación de 49 de los productos afectados es muy similar. En estos 49 productos, los excipientes enumerados son alcohol bencílico y propilenglicol (en concentraciones que difieren ligeramente entre los productos), así como pequeñas concentraciones de diferentes ajustadores de pH. Dentro de este grupo de 49 productos, la mayoría contienen tilosina base como principio activo, mientras que solo cinco productos contienen tartrato de tilosina. Se considera que las formas químicas del principio activo, como la tilosina base o el tartrato de tilosina, tienen comportamientos similares (FAO, 2006²) y, dado que la tilosina es una base débil con un pK_a de 7,73, cabe esperar que ionice y forme sales en condiciones fisiológicas (es decir, a pH 7,4). Por tanto, se considera que la forma química no afecta a la absorción de residuos a partir de los tejidos (incluido el lugar de inyección). También se ha considerado que las diferencias en las concentraciones de alcohol bencílico y propilenglicol, así como de los ajustadores de pH, no influyen en la absorción de residuos a partir de los tejidos y del lugar de inyección.

En un producto (Tilocen) se utilizó el disolvente polietilenglicol 400 en lugar de propilenglicol. Aunque se considera que pequeñas diferencias en las concentraciones de los mismos excipientes no afectan a la eliminación de los residuos, diferentes disolventes pueden afectar a la viscosidad de las formulaciones y, por tanto, a su absorción. De hecho, los datos publicados han demostrado que la velocidad de absorción a partir del lugar de inyección es inversamente proporcional a la viscosidad del producto, es decir, cuanto mayor es la viscosidad, más lenta es la velocidad de absorción (Kakemi *et al.*, 1972³). Dado que las viscosidades del propilenglicol y del polietilenglicol 400 son diferentes, no puede descartarse un efecto significativo sobre la absorción y la eliminación de los residuos, y en consecuencia sobre los tiempos de espera necesarios para las soluciones inyectables de tilosina que contengan estos excipientes diferentes.

Eliminación de los residuos en la carne de ovino

Dos de los titulares de la autorización de comercialización afectados presentaron dos estudios de eliminación de los residuos. No pudieron utilizarse los resultados de uno de los estudios, ya que carecía de datos sobre las concentraciones de residuos en el lugar de inyección. El otro estudio presentado fue un estudio de residuos conforme a las BPL con solución inyectable de tilosina administrada a ovinos por vía intramuscular. En este estudio se utilizó el producto Tylosin/Anafasis, que contiene alcohol bencílico y propilenglicol como excipientes. A partir de este estudio, el lugar de inyección se confirmó como el tejido para determinar el tiempo de espera. Los datos de este estudio no pudieron utilizarse como base para extrapolar el tiempo de espera del único producto que contiene el excipiente polietilenglicol 400

² 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.

³ 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.

(Tilocen, titular de la autorización de comercialización: A. Nikolakopoulos S.A), ya que no pueden descartarse diferencias entre la absorción de residuos a partir del punto de inyección de estos dos productos (es decir, debido a las diferentes viscosidades de los productos con excipientes diferentes), como se ha mencionado en el apartado anterior.

Los resultados de este estudio de residuos se han utilizado para establecer los tiempos de espera de los 49 productos restantes de los 50 afectados, es decir, de todos aquellos productos considerados cualitativamente comparables en cuanto a excipientes.

En el estudio de residuos en ovinos se utilizó una dosis de 10 mg/kg de peso vivo, administrada cada 12 horas durante 3 días consecutivos. Se midieron las concentraciones de tilosina en los tejidos (músculo, grasa, hígado, riñón y lugar de inyección) 3, 7, 10 y 21 días después del tratamiento mediante un método validado de cromatografía de líquidos de alta resolución. La pauta posológica recomendada de Tylosin/Anafasis es de 10 mg/kg de peso vivo durante 3-5 días, aunque la mayoría de los productos recomiendan solo 3 días de tratamiento. Dado que los animales del estudio recibieron el tratamiento dos veces al día en lugar de una vez al día, como se recomienda habitualmente, se puede considerar que el diseño del estudio representa la situación más desfavorable. No obstante, en este estudio se identificaron otras deficiencias, como que el número de animales tratados (n=3) era inferior al número exigido por la GL 48 de la VICH⁴, que los animales eran muy jóvenes (media de 12 kg de peso vivo), y que las muestras del lugar de inyección no incluían la muestra periférica.

Tras analizar los datos sobre residuos en el lugar de inyección mediante el programa estadístico recomendado por la EMA (WT 1.4), se concluyó que no se cumplían todos los requisitos estadísticos (es decir, F-test). Por consiguiente, el Comité utilizó el método «alternativo» para determinar el tiempo de espera, de conformidad con la nota orientativa del CVMP sobre el método de armonización de los tiempos de espera (EMEA/CVMP/036/95)⁵. Veintiún días después de la administración de la última dosis, las concentraciones de residuos en todas las muestras del lugar de inyección estaban por debajo del límite máximo de residuos (LMR) establecido en 100 µg/kg para la tilosina en carne de ovino. Se consideró necesario incluir un factor de seguridad adicional del 30% debido al número limitado de animales tratados (n= 3), su peso (12 kg de peso medio) y, en consecuencia, el pequeño volumen de inyección necesario para tratar estos tres corderos (0,6 ml), junto con la falta de análisis de las muestras periféricas del lugar de inyección, obteniéndose un tiempo de espera de 28 días.

Hay que señalar que este producto puede utilizarse en ovinos adultos, que necesitarían un mayor volumen de inyección para el tratamiento. Dado que el tiempo de espera se establece teniendo en cuenta la persistencia de residuos en los lugares de inyección, y que un mayor volumen de inyección produce una mayor cantidad de residuos locales en los lugares de inyección, se necesitaría un tiempo de espera más largo en los ovinos adultos tratados con tilosina por vía intramuscular. Aunque, según las normas actuales, los estudios de eliminación de los residuos deben realizarse en animales representativos de la población destinataria, no ha sido posible obtener este tipo de datos en el contexto de este procedimiento de arbitraje. Por tanto, una opción para subsanar la carencia de datos en ovinos adultos sería limitar el volumen de inyección al volumen utilizado en el estudio de residuos disponible con Tylosin/Anafasis (de 0,6 ml). No obstante, dado que limitar el volumen de inyección exigiría inyectar a los animales adultos entre 8 y 10 veces por dosis de tratamiento, esto no se considera adecuado a efectos prácticos y de bienestar de los animales.

Según los datos de residuos disponibles, para tratar a una oveja de 50 kg sería necesario un volumen de inyección de 2,5ml. Esto equivale a depositar en el lugar de inyección una cantidad de tilosina

⁴ 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

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

aproximadamente cuatro veces superior a la utilizada en el estudio de residuos disponible, de 0,6 ml. A partir del estudio de residuos disponible se determinó una semivida ($T_{1/2}$) de aproximadamente dos días desde la absorción en el lugar de inyección. Si, teóricamente, una inyección de mayor volumen se absorbiera a la misma velocidad establecida para un volumen de 0,6 ml, entonces el tiempo de espera tendría que ampliarse en aproximadamente 5 días, es decir, un total de 33 días (21 días más un margen de seguridad del 30 %, y los 5 días adicionales). No obstante, se ha descrito que la velocidad de absorción a partir del lugar de inyección depende de varios factores (p.ej., volumen de inyección, excipientes, lipofilia del principio activo) y, sin unos datos específicos sobre residuos, resulta difícil cuantificar la influencia del aumento del volumen/lugar de inyección sobre la velocidad de absorción.

Cabe destacar que el tiempo de espera para la carne de ovino con muchos de los productos incluidos en el ámbito de aplicación de este procedimiento, incluidos el producto genérico Tylovectin y el producto de referencia Tylan 200, autorizado en Francia, es de 42 días. En teoría, un tiempo de espera de 42 días permitiría una disminución de la tasa de liberación superior al 250 %. Aunque estos cálculos teóricos no están científicamente corroborados por los datos, es razonable suponer que un tiempo de espera de 42 días garantizaría que los consumidores no se vieran expuestos a residuos preocupantes si el volumen de inyección se limitara a 2,5 ml por lugar de inyección.

En consecuencia, y en vista de los escasos datos y las consideraciones mencionados anteriormente, el Comité consideró que la armonización de los tiempos de espera de 49 de 50 de los productos incluidos en el ámbito de este procedimiento de arbitraje, con un tiempo de espera de 42 días para la carne de ovino, constituiría un enfoque conservador para garantizar la seguridad de los consumidores (es decir, para garantizar que los residuos en el lugar de inyección estuvieran por debajo del LMR establecido para la cantidad de tilosina presente en la carne [100 µg/kg]).

Para ovinos de más de 50 kg de peso, el CVMP recomienda dividir la dosis en dos lugares de inyección.

Eliminación de los residuos en la leche de ovino

No se presentaron estudios propios de eliminación de residuos en ovejas. Sin embargo, se presentaron al CVMP dos estudios publicados. El primer estudio se realizó con tilosina 50 mg/ml (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, República Checa)⁶. En este estudio, siete ovejas (merinas eslovacas) fueron tratadas por vía intramuscular con tilosina base 50 mg/ml en una dosis de 100 mg por 10 kg de peso vivo durante cinco días consecutivos. Las muestras de leche se analizaron mediante cromatografía de líquidos de alta resolución con extracción en fase sólida. Se detectaron residuos de tilosina en la leche durante el tratamiento, fueron inferiores al LMR establecido para la tilosina en la leche de bovino (50 µg/kg), 36 horas después de la última administración, y no se detectaron 48 horas después de la última dosis del tratamiento.

Se realizó un segundo estudio con ovejas Najdi a las que se administró tilosina en una concentración de 200 mg/ml (Tylan 200)⁷. El objetivo de este estudio era evaluar la cinética y la disminución de los residuos de tilosina en la leche y el plasma de las ovejas en lactación tras una sola inyección intramuscular de tilosina en una dosis de 10 mg/kg de peso vivo. Sin embargo, no se proporcionaron las concentraciones reales de residuos y el estudio se realizó con una sola inyección en lugar de con inyecciones repetidas. Por consiguiente, el Comité consideró que los datos tienen un valor limitado para el ámbito de este procedimiento de arbitraje.

Aunque se han publicado los estudios de residuos mencionados anteriormente, la leche de ovino se considera un producto alimenticio menor, y los tiempos de espera para la leche de oveja pueden extrapolarse a partir de los correspondientes a la leche de vaca de conformidad con la directriz del

⁶ 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)*.

⁷ 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

CVMP sobre requisitos de seguridad y datos sobre residuos para los medicamentos veterinarios para usos y especies menores (MUMS) o con un mercado limitado (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–rev.1). Algunos de los titulares de las autorizaciones de comercialización afectados propusieron esta estrategia, que cuenta con el respaldo del CVMP.

Además, en su 66ª reunión, la JECFA presentó una revisión sobre la tilosina en la que se comparó la eliminación de los residuos de tilosina en la leche de bovino y ovino (JECFA, 2006⁸). Los resultados muestran que los residuos de tilosina se reducen más rápidamente en la leche de ovino que en la de bovino. Dos días después de la última dosis, ya no pudo detectarse tilosina en la leche de ovino. Por tanto, estos datos indican que está justificada una extrapolación 1:1 del tiempo de espera para la leche de bovino a la de ovino.

Discusión

El ámbito de este procedimiento de arbitraje incluye 50 productos. La formulación de 49 de los productos afectados es muy similar. En estos 49 productos, los excipientes enumerados son alcohol bencílico y propilenglicol (en concentraciones que difieren ligeramente entre los productos), así como pequeñas concentraciones de diferentes ajustadores de pH. El producto restante contiene polietilenglicol 400 en lugar de propilenglicol. Aunque se considera que pequeñas diferencias en las concentraciones de los mismos excipientes no afectan a la eliminación de los residuos a partir del lugar de inyección, diferentes disolventes pueden afectar a la viscosidad de las formulaciones y, por tanto, a la absorción de residuos a partir del lugar de inyección. Dado que el lugar de inyección es el tejido determinante del tiempo de espera, no puede justificarse la extrapolación de los datos de residuos de los productos que contienen propilenglicol a los que contienen polietilenglicol 400.

Se puso a disposición del CVMP un estudio de residuos conforme a las BPL en el que se administró tilosina solución inyectable a ovinos mediante administración intramuscular. En este estudio se utilizó el producto Tylosin/Anafasis, que contiene alcohol bencílico y propilenglicol como excipientes. Por tanto, los datos de este estudio no pudieron extrapolarse al único producto que contiene el excipiente polietilenglicol 400 (Tilocen, titular de la autorización de comercialización: A. Nikolakopoulos S.A), por el motivo anteriormente mencionado. Aunque se identificaron una serie de deficiencias en este estudio (más concretamente, que el número de animales tratados [n=3] estaba por debajo del número exigido en la GL 48 de la VICH, que los animales eran muy jóvenes [12 kg de peso vivo medio] y que la obtención de muestras a partir del lugar de inyección no incluía la muestra periférica), los resultados mostraron que el lugar de inyección es el tejido determinante del tiempo de espera, y se han utilizado los resultados de este estudio de residuos para determinar los tiempos de espera de 49 de los 50 productos afectados.

Veintiún días después de la administración de la última dosis, todas las concentraciones de residuos en el lugar de inyección estaban por debajo del LMR establecido en 100 µg/kg para la tilosina en carne de ovino. Sin embargo, para subsanar ciertas deficiencias en el conjunto de datos, se consideró necesario introducir un factor de seguridad adicional del 30%, lo que dio lugar a un tiempo de espera de 28 días. Además, como el producto puede utilizarse en ovinos adultos, para los que se necesitarían volúmenes de inyección mayores, se ha calculado que un tiempo de espera teórico cinco días más largo (es decir, un total de 33 días) tendría en cuenta el aumento del volumen necesario para tratar a ovinos de hasta 50 kg de peso, con un volumen máximo de 2,5 ml. No obstante, la velocidad de absorción a partir del lugar de inyección depende de diversos factores y, sin unos datos específicos sobre residuos, resulta difícil cuantificar la influencia del aumento del volumen/lugar de inyección sobre la velocidad de absorción.

⁸ http://www.fao.org/tempref/AG/agn/food/tylosin_2006.pdf

Hay que señalar que actualmente se ha establecido un tiempo de espera de 42 días para la carne en varios de los productos incluidos en este procedimiento de arbitraje. El Comité consideró que la armonización de los tiempos de espera de 49 de los productos incluidos en el ámbito de este procedimiento de arbitraje con un tiempo de espera de 42 días para la carne de ovino sería una estrategia conservadora que permitiría garantizar la seguridad de los consumidores [es decir, que los residuos en el lugar de inyección se encontrasen por debajo del LMR establecido para la tilosina en la carne (100 µg/kg)], ya que un tiempo de espera de 42 días permitiría una disminución de la tasa de liberación superior al 250% y garantizaría la seguridad de los consumidores si el volumen de inyección se limitara a 2,5 ml por lugar de inyección. No obstante, para ovinos de más de 50 kg de peso, el CVMP recomienda dividir la dosis entre dos lugares de inyección (volumen máximo de inyección por lugar de 2,5 ml).

Con respecto a la determinación de los tiempos de espera para la leche de ovino, no se presentaron estudios propios de eliminación de los residuos en ovejas. Sin embargo, se pusieron a disposición del CVMP dos estudios publicados^{9,10}. De estos dos estudios publicados, uno no aportó datos que pudieran utilizarse en el ámbito de este procedimiento de arbitraje. El otro reveló que los residuos en la leche de ovino se encontraban por debajo de los LMR para la tilosina en la leche de bovino (50 µg/kg) 36 horas después de la última administración, y fueron indetectables 48 horas después de la última dosis de tratamiento.

No obstante, la leche de ovino se considera un producto alimenticio menor, y los tiempos de espera para la leche de ovino pueden extrapolarse a partir de los correspondientes a la leche de bovino, de conformidad con la directriz del CVMP sobre los requisitos de seguridad y datos sobre residuos para usos y especies menores (MUMS) o con un mercado limitado (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–rev.1). El producto de referencia Tylan 200 tiene un tiempo de espera para la leche de ovino de 108 horas, que coincide con el tiempo de espera para la leche de bovino en la mayoría de los Estados miembros para el mismo producto. En consecuencia, el CVMP propone armonizar el tiempo de espera en leche de los productos afectados a 108 horas siguiendo el enfoque descrito en la directriz mencionada anteriormente.

3. Evaluación beneficio-riesgo

Introducción

Se solicitó al CVMP que revisara todos los datos disponibles acerca de la eliminación de los residuos de los medicamentos veterinarios que contienen tilosina presentados en solución inyectable para uso intramuscular en ovino y que se recomendaran tiempos de espera para la carne y la leche de ovino tratado.

Evaluación del beneficio

Aunque la eficacia de los productos afectados en ovino no se ha evaluado específicamente como parte de este procedimiento de arbitraje, se considera que los productos evaluados son eficaces para el tratamiento y la prevención de infestaciones, como las infecciones respiratorias causadas por microorganismos grampositivos y la mastitis causada por microorganismos grampositivos.

⁹ 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)*.

¹⁰ 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

Evaluación del riesgo

En este procedimiento de arbitraje no se han evaluado la calidad, la seguridad en los animales de destino, la seguridad de los usuarios ni el riesgo medioambiental de los medicamentos de uso veterinario afectados.

Se ha detectado un riesgo relacionado con la duración de los tiempos de espera autorizados en ovino (carne y leche), que, en algunos productos, podría ser insuficiente para asegurar que los residuos de tilosina presenten valores por debajo de los LMR en todos los tejidos comestibles al final del tiempo de espera, lo que podría suponer un riesgo para los consumidores de carne y leche de ovinos tratados con estos productos.

A partir de un estudio de eliminación de los residuos propio realizado con tejidos de ovino, se podría calcular un tiempo de espera para la carne de ovino de 42 días para 49 de los productos afectados. La extrapolación de los datos se basó en la composición de excipientes de los productos afectados.

En el caso de la leche de ovino, los datos publicados indican que la eliminación de los residuos de tilosina en la leche de ovino es más rápida que en la de bovino. De conformidad con la directriz del CVMP sobre requisitos de seguridad y datos sobre residuos para los medicamentos veterinarios para usos y especies menores (MUMS) o con un mercado limitado (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–rev.1), el tiempo de espera para la leche de bovino de 108 horas se ha establecido también como tiempo de espera para la leche de ovino.

En cuanto al producto que contiene el excipiente polietilenglicol 400 (Tilocen, titular de la autorización de comercialización: A. Nikolakopoulos S.A), no se dispone de datos sobre la eliminación de residuos que permitan establecer un tiempo de espera para la carne y la leche de ovino.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

Para garantizar la seguridad de los consumidores de alimentos y productos alimentarios derivados de animales tratados con productos que contienen tilosina, la Comisión Europea ha establecido LMR para tilosina en los tejidos comestibles de ovino. A fin de que los residuos derivados de la tilosina se reduzcan y presenten valores por debajo de los LMR se debe dejar pasar un tiempo suficiente entre el tratamiento y el sacrificio.

El Comité consideró que, para los 49 productos que contienen alcohol bencílico y propilenglicol, las diferencias en las concentraciones no originarán diferencias en las velocidades de absorción a partir del lugar de inyección. Sin embargo, como el lugar de inyección es el tejido que determina el tiempo de espera, no se puede descartar una velocidad diferente de absorción de residuos a partir del punto de inyección para el producto que contiene polietilenglicol 400 (Tilocen, titular de la autorización de comercialización: A. Nikolakopoulos S.A), teniendo en cuenta el efecto de este excipiente sobre la viscosidad del producto. Por tanto, no está justificada la extrapolación.

Uno de los titulares de la autorización de comercialización que intervienen en el procedimiento presentó un estudio de eliminación de los residuos conforme a las BPL y, aunque se identificaron una serie de deficiencias en el diseño del estudio, los datos permitieron recomendar un tiempo de espera de 42 días para la carne en 49 de los 50 productos afectados, es decir, para los productos que contienen 50 mg/ml y 200 mg/ml de tilosina en forma de solución inyectable para uso intramuscular en ovinos, y que contienen alcohol bencílico y propilenglicol como excipientes.

Los datos publicados indican que la eliminación de los residuos en la leche de las ovino es más rápida que en la de bovino. La leche de ovino se considera un producto alimenticio menor y, de conformidad con la directriz del CVMP sobre los requisitos de seguridad y datos sobre residuos para usos y especies menores (MUMS) o con un mercado limitado (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–rev.1), los tiempos de espera para la leche de ovino pueden extrapolarse a partir de los correspondientes a la leche de

bovino. Según este método, se puede establecer un tiempo de espera de 108 horas para la leche de ovino.

El CVMP consideró la necesidad una medida adicional de mitigación del riesgo consistente en limitar el volumen máximo de inyección a 2,5 ml para ovinos de 50 kg o menos de peso vivo. Para ovinos de más de 50kg de peso vivo, el CVMP recomienda dividir la dosis entre dos lugares de inyección.

Evaluación y conclusiones sobre la relación beneficio/riesgo

Considerando los motivos del arbitraje y los datos disponibles, el CVMP concluyó que, para 49 de los 50 productos, todos ellos con alcohol bencílico y propilenglicol como excipientes, los tiempos de espera para la carne de ovino debían modificarse a 42 días, y los tiempos de espera para la leche de ovino debían modificarse a 108 horas para garantizar la seguridad de los consumidores.

Para estos 49 medicamentos veterinarios afectados, la relación global entre beneficio/ riesgo sigue siendo positiva, sujeta a los cambios recomendados en la información sobre el producto (véase el Anexo III).

En cuanto al producto Tilocen (titular de la autorización de comercialización: A. Nikolakopoulos S.A), que contiene tilosina presentada en solución inyectable para su uso en ovino como especie de destino, y que contiene polietilenglicol 400, no se dispone de datos que permitan determinar unos tiempos de espera adecuados que garanticen que, transcurridos 42 días después del tratamiento, los residuos estén por debajo de los LMR establecidos para la tilosina en ovino.

Por consiguiente, el Comité no considera favorable la relación beneficio/riesgo del medicamento veterinario Tilocen (titular de la autorización de comercialización: A. Nikolakopoulos S.A), que contiene tilosina presentada en solución inyectable para su uso en ovino como especie de destino, y que contiene polietilenglicol 400; en ausencia de datos suficientes sobre la eliminación de los residuos en ovino que justifiquen un tiempo de espera de 42 días para la carne de ovino y de 108 horas para la leche de ovino. En consecuencia, para este producto, el Comité recomienda modificar las autorizaciones de comercialización existentes para eliminar cualquier referencia al ovino como especie de destino.

Motivos para la modificación de los resúmenes de las características del producto, el etiquetado y los prospectos

Considerando que:

- A juzgar por los datos aportados, la formulación de 49 de los productos afectados es muy similar. En estos 49 productos, los excipientes enumerados son alcohol bencílico y propilenglicol, así como pequeñas concentraciones de diferentes ajustadores de pH. Se ha considerado que las diferencias en las concentraciones de alcohol bencílico y propilenglicol, así como de los ajustadores de pH, no influyen en la absorción de residuos a partir del lugar de inyección. En uno solo de los productos afectados (Tilocen, titular de la autorización de comercialización: A. Nikolakopoulos S.A) se utiliza el disolvente polietilenglicol 400 en lugar de propilenglicol. Dado que las viscosidades del propilenglicol y del polietilenglicol 400 son diferentes, no puede descartarse un efecto significativo sobre la absorción y la eliminación de los residuos a partir del lugar de inyección, y en consecuencia sobre los tiempos de espera.
- Se presentó un estudio de residuos realizado conforme a las BPL, en el que se administró solución inyectable de tilosina por vía intramuscular en ovinos, a partir del cual podían establecerse los tiempos de espera para la carne de ovino para 49 productos afectados, es decir, aquellos que contenían alcohol bencílico y propilenglicol como excipientes. Este tiempo de espera se consideró adecuado y seguro para el consumidor siempre que se limitase el volumen de inyección.

- No se han realizado estudios adecuados de eliminación de los residuos cuyos resultados puedan extrapolarse al producto afectado Tilocen (titular de la autorización de comercialización: A. Nikolakopoulos S.A), que contiene tilosina presentada en forma de solución inyectable para su uso en ovino como especie de destino y que contiene polietilenglicol 400 como excipiente.
- La leche de ovino es un producto alimenticio menor y los tiempos de espera para la leche de ovino pueden extrapolarse a partir de los correspondientes para la leche de bovino. Además, los datos publicados mostraron que los residuos presentes en la leche de ovino se reducen más deprisa que en la de bovino, siendo indetectables 48 horas después de la última dosis del tratamiento.
- En vista de los datos disponibles, el CVMP consideró que debían modificarse los tiempos de espera para la carne y la leche de ovinos tratados para garantizar la seguridad de los consumidores para todos los medicamentos veterinarios afectados, como se indica en el Anexo I, excepto para Tilocen (titular de la autorización de comercialización: A. Nikolakopoulos S.A);
- basándose en los datos disponibles, el CVMP consideró que no se pueden establecer los tiempos de espera para la carne ni la leche de ovinos tratados con Tilocen (titular de la autorización de comercialización: A. Nikolakopoulos S.A), según se indica en el anexo I.

El CVMP ha recomendado efectuar modificaciones en las autorizaciones de comercialización para los medicamentos de uso veterinario que contengan tilosina presentada como solución inyectable para uso intramuscular en ovino a fin de modificar las fichas técnicas o resúmenes de las características del producto, el etiquetado y los prospectos en consonancia con los cambios recomendados en la información sobre el producto indicados en el anexo III.

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes de la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

A. Para Tilocen enumerado en el anexo I (titular de la autorización de comercialización: Nikolakopoulos S.A)

Se deberán eliminar del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto todas las referencias ovino como especie de destino.

B. Para todos los demás productos enumerados en el anexo I

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.9 Posología y vía de administración

En ovinos de más de 50 kg de peso vivo, la inyección debe dividirse entre dos lugares de inyección (volumen de inyección máximo de 2,5 ml por lugar de inyección).

4.11 Tiempo(s) de espera

Ovino:

Carne: 42 días.

Leche: 108 horas.

Etiquetado

8. TIEMPO(S) DE ESPERA

Ovino:

Carne: 42días.

Leche: 108 horas.

Prospecto

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

En ovinos de más de 50 kg de peso vivo, la inyección debe dividirse entre dos lugares de inyección (volumen de inyección máximo de 2,5 ml por lugar de inyección).

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

Ovino:

Carne: 42días.

Leche: 108 horas.