

Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, delle vie di somministrazione e dei richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Austria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Vitelli Ovini Caprini Suini Cani	i.m.
Belgio	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.
Belgio	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)

Stato membro UE/SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Bulgaria	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Croazia	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Cipro	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Danimarca	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Danimarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Danimarca	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)

Stato membro UE/SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Estonia	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Finlandia	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Francia	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Francia	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Francia	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)

Stato membro UE/SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Francia	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Francia	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Germania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Germania	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Germania	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)

Stato membro UE/SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Germania	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	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.
Grecia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Ungheria	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Ungheria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Ungheria	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)

Stato membro UE/SEE	Richiedente /titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Irlanda	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.
Irlanda	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Irlanda	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.
Italia	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)

Stato membro UE/SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini Cani	i.m.
Italia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Italia	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.
Italia	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Lettonia	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)

Stato membro UE/SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Paesi Bassi	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Polonia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Polonia	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.
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	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)

Stato membro UE/SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Portogallo	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Portogallo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Portogallo	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Portogallo	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	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.
Romania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)

Stato membro UE/SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Romania	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.
Slovacchia	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Slovacchia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.
Slovenia	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Spagna	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.

Stato membro UE/SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Spagna	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	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Spagna	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Spagna	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Ovini Caprini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Svezia	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)
Regno Unito	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.

Stato membro UE/SEE	Richiedente / titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Regno Unito	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tilosina	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m.
Regno Unito	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	Soluzione iniettabile	200,000 IU/ml	Bovini Suini	i.m. e.v. lenta (bovini)

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Riassunto generale della valutazione scientifica di medicinali veterinari contenenti tilosina somministrati per via parenterale e destinati al trattamento della mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp. (vedere Allegato I)

1. Introduzione

La tilosina è un antibiotico macrolide, prodotto da *Streptomyces fradiae*. È attiva principalmente contro i batteri Gram-positivi e i micoplasmi. È inefficace contro le *Enterobacteriaceae*. La tilosina e i suoi sali di fosfato e tartrato vengono utilizzati in medicinali veterinari per il trattamento di affezioni causate da organismi sensibili. Può essere somministrata per via orale o parenterale. I macrolidi sono classificati come antimicrobici di fondamentale importanza nella medicina umana e veterinaria, tuttavia la tilosina non viene utilizzata nella medicina umana.

La Finlandia ha osservato che esistono medicinali veterinari contenenti tilosina somministrati per via parenterale e destinati al trattamento della mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp. (o *Mycoplasma bovis*) che sono attualmente autorizzati o in attesa di autorizzazione nell'Unione europea.

La mastite causata da *M. bovis* differisce in molti modi dalle infezioni causate dalla maggior parte dei patogeni più comuni della mastite (ad es. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Spesso è interessato più di un quarto dei soggetti, con un notevole calo della produzione di latte. Il patogeno è altamente contagioso e all'origine di gravi perdite economiche.

La Finlandia ha osservato che nell'attuale letteratura scientifica non esiste alcun supporto all'indicazione "mastite bovina causata da *Mycoplasma bovis*"; al contrario, è ampiamente affermato che non esistono opzioni di trattamento antimicrobico per la mastite bovina causata dal micoplasma.

La Finlandia ha ritenuto che il trattamento inefficace della mastite da micoplasma con la tilosina rappresenti una grave preoccupazione per la salute degli animali e dell'uomo, in quanto ritarda la corretta diagnosi, consente la diffusione del patogeno ad altre vacche, impedisce misure di controllo efficienti/oculate e aumenta il rischio di sviluppare resistenza antimicrobica a causa dell'utilizzo non necessario di antimicrobici.

Pertanto, il 22 giugno 2016 la Finlandia ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE per i medicinali veterinari contenenti tilosina somministrati per via parenterale e destinati al trattamento della mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp. È stato richiesto al Comitato per i medicinali veterinari (CVMP) di prendere in considerazione i dati disponibili nonché le conoscenze scientifiche attuali e di fornire il suo parere in merito alla questione se l'indicazione "mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp." dovesse essere concessa, mantenuta, variata o rimossa dalle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) dei prodotti summenzionati.

2. Discussione dei dati disponibili

L'utilizzo della tilosina come medicinale veterinario è stato discusso nel documento di riflessione del CVMP in merito all'uso di macrolidi, lincosamidi e streptogramine (MLS) negli animali destinati alla produzione alimentare nell'Unione europea: sviluppo della resistenza e impatto sulla salute umana e animale (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Il comitato ha concluso che le indicazioni per l'uso devono preferibilmente essere limitate a quelle per le quali è stata dimostrata l'efficacia e devono

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

essere evitate indicazioni generali senza una solida base clinica. In caso di prodotti precedenti per i quali vi è scarsità di dati, le indicazioni devono essere rivedute e riesaminate, ove appropriato, sulla base delle attuali conoscenze scientifiche.

In questa procedura nessuno dei richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati ha fornito dati a sostegno dell'uso di tilosina somministrata per via parenterale nel trattamento della mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale di riferimento "Tylan 200 mg/ml", Elanco Animal Health, ha concordato con le preoccupazioni sollevate e ha concluso che mancano dati preclinici e clinici affidabili a sostegno della relativa indicazione. Di conseguenza, tale titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha suggerito la cancellazione di *Mycoplasma* spp. dalle indicazioni per la mastite bovina per i prodotti iniettabili contenenti tilosina interessati nell'Unione europea.

Mycoplasma spp. provoca una serie di infezioni tra cui malattia respiratoria, otite media, artrite e mastite nei bovini di tutto il mondo. Il patogeno principale tra i vari generi è *Mycoplasma bovis*, isolato per la prima volta dalla mastite bovina negli Stati Uniti negli anni '60. Da allora si è diffuso al bestiame in tutto il mondo ed è noto per il fatto che causa forti perdite economiche nelle mandrie interessate.

La mastite causata da *M. bovis* differisce in molti modi dalle infezioni causate dalla maggior parte degli agenti patogeni della mastite più comuni (ad esempio, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). *M. bovis* è un patogeno della mammella altamente contagioso che tipicamente provoca mastite e colpisce diversi quadranti, in quanto è in grado di diffondersi per via ematologica. I segni clinici variano, ma la perdita di latte è solitamente significativa. Le mucche infette possono mantenere un aspetto esterno normale con pochi segni clinici, anche in casi gravi. Il latte affetto può apparire normale, ma può anche essere purulento e/o avere secrezioni anomale e scolorite. Oltre alla diffusione in altri quadranti, è possibile la diffusione ematologica di micoplasma ad altre parti dell'organismo, ad es. articolazioni, vie respiratorie e orecchie. I micoplasmi inoltre si diffondono facilmente tramite latte infetto o attrezzature per mungitura; pertanto, una mastite non rilevata o trattata in modo inefficace in una vacca può portare a infezioni multiple in animali di età diversa.

I micoplasmi non crescono su terreni convenzionali e ciò ostacola la diagnosi. Sono necessari terreni e atmosfere speciali e il periodo di incubazione è lungo (7-10 giorni). Per lo stesso motivo, il test di sensibilità di *Mycoplasma* spp. è difficile. La metodologia internazionalmente condivisa sui test di sensibilità non era disponibile nel momento in cui la tilosina è stata autorizzata la prima volta per uso veterinario e non ne esiste ancora nessuna.

Le tecnologie attuali, come la reazione a catena della polimerasi (PCR), hanno consentito un'identificazione significativamente più rapida di *M. bovis*. Il tempo di analisi è stato ridotto ad alcune ore rispetto alle quasi due settimane necessarie per la coltura convenzionale. Lo screening del latte sfuso nei serbatoi può essere utilizzato per rilevare l'infezione nella mandria e, mediante campionamento in gruppo e/o singolarmente, gli animali portatori e le nuove infezioni sono più precisamente individuati.

Nonostante le migliori tecnologie diagnostiche, una sfida importante nella diagnosi della mastite da micoplasma (e nella valutazione del successo del trattamento antimicrobico) rimane quella relativa al fatto che il patogeno può essere escreto a intermittenza nel latte delle mucche infette.

Nel 1977, Jasper ² ha descritto la risoluzione naturale dell'affezione come imprevedibile e ha riconosciuto il pericolo dell'escrezione intermittente nelle vacche. Da allora, tali risultati sono stati verificati. Nello studio di Biddle *et al.*, 2003³, sono stati prelevati dei campioni di latte per 28 giorni da

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

10 vacche da latte con infezione da *Mycoplasma* spp., collocati direttamente su piastre di agar di micoplasma per valutare i pattern di propagazione. Il 29% dei campioni compositi (81/280) e il 43% dei campioni di latte da quadrante (433/1008) non presentavano ancora crescita di micoplasma. Gli autori hanno concluso che il rischio di errata diagnosi aumenta nel caso in cui non vengano analizzati più campioni di latte. In passato, un risultato negativo della coltura dopo il trattamento potrebbe essere stato interpretato erroneamente come cura batteriologica, sebbene attualmente sia noto si tratti solo di una caratteristica dell'infezione.

Jasper è stato anche uno dei primi a mettere in discussione l'efficacia degli antimicrobici nel trattamento della mastite da micoplasma. Ha riportato di aver analizzato diversi antimicrobici, compresa la tilosina. La descrizione degli esperimenti di trattamento è povera di dettagli, ma nel complesso riporta i risultati come inutili. La proporzione di vacche risultate positive a *M. bovis* dopo 5 giorni di trattamento con tilosina (3 g/vacca/giorno i.m.) era pari al 53% (8/15) (Jasper (1977)). La dose 3 g/vacca/giorno rientra nell'intervallo ampiamente autorizzato in Europa, ovvero 4-10 mg/kg/giorno i.m.

Una ricerca approfondita nella letteratura per trovare nuovi dati sull'efficacia della tilosina nel trattamento della mastite da micoplasma non ha rivelato studi originali. Sono stati invece pubblicati diversi articoli approfonditi di revisione sulla mastite da micoplasma (Pfützner and Sachse (1996)⁴, Nicholas and Ayling (2003)⁵, Gonzalez and Wilson (2003)⁶, Maunsell *et al.* (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas *et al.* (2016)⁹). Il parere comune, condiviso in queste analisi, è che la mastite da micoplasma non sia trattabile o non risponda al trattamento antimicrobico e che la rapida identificazione degli animali infetti sia cruciale per impedire la diffusione del patogeno nella mandria.

3. Valutazione rischi/benefici

Introduzione

Lo scopo della procedura di deferimento era quello di considerare i dati disponibili e le conoscenze scientifiche attuali riguardo all'efficacia delle formulazioni di tilosina somministrate per via parenterale autorizzate per il trattamento della mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp.

Valutazione del beneficio

Nessun dato pre-clinico o clinico a sostegno dell'indicazione è stato fornito dai richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e non è stato identificato alcun beneficio derivante dall'uso di tilosina nel trattamento della mastite causata da *Mycoplasma* spp. Questi medicinali veterinari sono indicati anche per il trattamento di diverse altre affezioni, tra cui le infezioni respiratorie e gastrointestinali, ma queste indicazioni non rientrano nell'ambito di applicazione della presente procedura di deferimento.

Valutazione del rischio

La tilosina appartiene ai macrolidi che sono stati classificati come antimicrobici di importanza critica sia nella medicina veterinaria sia in quella umana. È generalmente accettato che qualsiasi uso di

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

antimicrobici aumenti il rischio di resistenza antimicrobica e quindi riduca al minimo il rischio di trasmissione di tale resistenza alle persone e agli animali: occorre evitare attentamente qualsiasi uso non necessario.

M. bovis è un patogeno della mammella altamente contagioso che si diffonde facilmente. Rappresenta un grosso problema per la produzione di latte e il benessere degli animali nelle mandrie colpite e provoca gravi perdite economiche. Oltre alla mastite, *Mycoplasma* spp. causa infezioni respiratorie, artrite e otite (media) sia nei bovini giovani sia in quelli più vecchi. Un trattamento inefficiente della mastite causata da *Mycoplasma* spp. con tilosina ritarda la corretta diagnosi, impedisce misure di controllo efficaci e consente la diffusione del patogeno ad altri animali della mandria, mettendo in tal modo a rischio la salute e il benessere degli animali e aumentando la necessità di un trattamento antimicrobico e lo sviluppo della resistenza antimicrobica.

Il monitoraggio della mancanza di efficacia è parte del sistema di farmacovigilanza veterinaria. Tuttavia, è difficile, se non impossibile, valutare il vero grado di mancanza di efficacia della tilosina nel trattamento della "mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp" in base esclusivamente ai dati di farmacovigilanza, in quanto è altamente probabile che tali eventi avversi per gli antimicrobici siano riportati molto raramente.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Il comitato ha ritenuto che tutti i riferimenti alle indicazioni "mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp." o "mastite bovina causata da *Mycoplasma bovis*" debbano essere eliminati dalle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) per i medicinali veterinari contenenti tilosina somministrati per via parenterale.

Poiché le indicazioni di cui sopra sono state incluse nelle informazioni sul prodotto di questi medicinali veterinari per molti anni, il comitato ha ritenuto che debbano essere fornite informazioni sulla rimozione dell'indicazione; pertanto, alle informazioni sul prodotto deve essere aggiunta la frase di avvertenza seguente: "*I dati di efficacia non supportano l'uso di tilosina per il trattamento della mastite bovina causata da Mycoplasma spp.*".

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischi/benefici

Sulla base delle informazioni disponibili, il comitato ha ritenuto che il trattamento della mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp. con i medicinali veterinari contenenti tilosina somministrati per via parenterale non sia efficace. Inoltre, il comitato ha concluso che un trattamento antimicrobico inefficiente con tilosina ritardi la corretta diagnosi, impedisca misure di controllo efficaci e consenta la diffusione del patogeno, mettendo così a rischio il benessere degli animali e causando gravi perdite economiche nonché il rischio di un aumento di uso e resistenza antimicrobica.

A condizione che le indicazioni "mastite bovina causata da Mycoplasma spp." o "mastite bovina causata da Mycoplasma bovis" siano eliminate dall'indicazione dei prodotti parenterali a base di tilosina, il comitato ha ritenuto che il rapporto rischio/beneficio di tali prodotti possa continuare a essere considerato positivo.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerando quanto segue:

- in assenza di dati pre-clinici o clinici e alla luce delle attuali conoscenze scientifiche il CVMP ha ritenuto che il trattamento della mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp. con i medicinali veterinari contenenti tilosina somministrati per via parenterale non sia efficace;

- il CVMP ha ritenuto che il trattamento antimicrobico inefficiente della mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp. con tilosina ritardi la diagnosi corretta, impedisca misure di controllo efficaci e consenta la diffusione del patogeno, mettendo in tal modo a rischio la salute e il benessere degli animali, causando gravi perdite economiche e aumentando il rischio di resistenza antimicrobica a causa della crescente necessità di trattamenti antimicrobici. Di conseguenza, il CVMP ha concluso che le indicazioni "mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp." o "mastite bovina causata da *Mycoplasma bovis*" non possano più essere mantenute,

il CVMP ha raccomandato la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali veterinari contenenti tilosina somministrati per via parenterale e destinati al trattamento della mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp. (vedere Allegato I), al fine di modificare il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo in linea con le modifiche raccomandate nelle informazioni sul prodotto riportate nell'Allegato III. Inoltre, questa indicazione non deve essere concessa per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio in attesa (vedere Allegato I).

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.2 Indicazione(i) per l'utilizzazione

Cancellare, ove pertinente, l'indicazione "mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp.". Nei casi in cui l'indicazione relativa a un determinato prodotto specifichi come patogeno della mastite *Mycoplasma bovis*, anche l'indicazione deve essere cancellata.

[Aggiungere a tutti i prodotti:](#)

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

I dati di efficacia non supportano l'uso di tilosina per il trattamento della mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Cancellare, ove pertinente, qualsiasi raccomandazione posologica specifica relativa alla "mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp.". Nei casi in cui l'indicazione per un determinato prodotto specifichi come patogeno della mastite *Mycoplasma bovis*, anche le istruzioni posologiche devono essere cancellate.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Cancellare, ove pertinente, qualsiasi riferimento alla "mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp. o *Mycoplasma bovis*".

Etichettatura

Cancellare, ove pertinente, qualsiasi riferimento alla "mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp. o *Mycoplasma bovis*".

Foglio illustrativo

4. INDICAZIONE(I)

Cancellare, ove pertinente, l'indicazione "mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp.". Nei casi in cui l'indicazione per un determinato prodotto specifichi come patogeno della mastite *Mycoplasma bovis*, anche l'indicazione deve essere cancellata.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Cancellare, ove pertinente, qualsiasi raccomandazione posologica specifica relativa alla "mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp.". Nei casi in cui l'indicazione per un determinato prodotto specifichi come patogeno della mastite *Mycoplasma bovis*, anche le istruzioni posologiche devono essere cancellate.

[Aggiungere a tutti i prodotti:](#)

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

I dati di efficacia non supportano l'uso di tilosina per il trattamento della mastite bovina causata da *Mycoplasma* spp.