

Anexo I

Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, vias de administração e requerentes/titulares das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies -alvo	Via de administração
Áustria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Áustria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Áustria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Vitelos Ovinos Caprinos Suínos Caninos	IM
Bélgica	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM
Bélgica	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Via de administração
Bulgária	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Croácia	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Chipre	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Dinamarca	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Dinamarca	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Via de administração
Estónia	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Finlândia	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
França	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
França	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
França	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Via de administração
França	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
França	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Alemanha	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Alemanha	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Alemanha	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies -alvo	Via de administração
Alemanha	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	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM
Grécia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Hungria	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Hungria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Hungria	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies -alvo	Via de administração
Irlanda	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	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	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Irlanda	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM
Itália	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Via de administração
Itália	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos Caninos	IM
Itália	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Itália	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM
Itália	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Letónia	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies -alvo	Via de administração
Países Baixos	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM
Polónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Polónia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Polónia	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM
Polónia	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies -alvo	Via de administração
Portugal	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
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	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM
Roménia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies -alvo	Via de administração
Roménia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM
Eslováquia	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Eslováquia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM
Eslovénia	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Espanha	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies -alvo	Via de administração
Espanha	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	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Espanha	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Espanha	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Ovinos Caprinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Suécia	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)
Reino Unido	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilosina	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Via de administração
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	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	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	Solução injetável	200,000 IU/ml	Bovinos Suínos	IM IV lenta (bovinos)

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários contendo tilosina que são administrados por via parentérica e estão indicados para o tratamento de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp. (ver Anexo I)

1. Introdução

A tilosina é um antibiótico da classe dos macrólidos que é produzido por *Streptomyces fradiae*. Apresenta atividade, essencialmente, contra bactérias Gram-positivas e micoplasmas. É ineficaz contra as *Enterobacteriaceae*. A tilosina e os respetivos sais de fosfato e de tartarato são utilizados em medicina veterinária para o tratamento de patologias causadas por organismos sensíveis. Pode ser administrada por via oral ou parentérica. Os macrólidos são classificados como agentes antimicrobianos extremamente importantes, tanto em medicina humana como veterinária; contudo, a tilosina não é utilizada em medicina humana.

A Finlândia constatou a existência de medicamentos veterinários contendo tilosina, que são administrados por via parentérica e estão indicados para o tratamento de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp. (ou *Mycoplasma bovis*), que se encontram atualmente autorizados ou possuem autorizações pendentes na União Europeia.

A mastite causada por *M. bovis* é, em muitos aspetos, distinta das infeções causadas pela maioria dos agentes patogénicos mais comuns nas mastites (por ex. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Afeta frequentemente mais do que um quarto, verificando-se uma queda acentuada na produção de leite. O agente patogénico é altamente transmissível e origina graves perdas económicas.

A Finlândia observou que na literatura científica atual não existe suporte para a indicação «mastite bovina causada por *Mycoplasma bovis*»; pelo contrário, está amplamente mencionada a não existência de alternativas de tratamento antimicrobiano para a mastite bovina causada por micoplasma.

A ineficácia do tratamento, com tilosina, de mastite causada por micoplasma foi considerada, pela Finlândia, uma preocupação séria para a saúde animal e humana, uma vez que atrasa o correto diagnóstico, permite a propagação do agente patogénico a outras vacas, impede medidas de controlo eficazes/prudentes e aumenta o risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana devido ao uso desnecessário de agentes antimicrobianos.

Consequentemente, em 22 de junho de 2016, a Finlândia iniciou um procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE para os medicamentos veterinários contendo tilosina que são administrados por via parentérica e estão indicados para o tratamento de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp. Foi solicitado ao Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) que considerasse os dados disponíveis e os conhecimentos científicos atuais, e que emitisse um parecer sobre se a indicação «mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.» deve ser concedida, mantida, alterada ou retirada da informação do medicamento para os medicamentos acima mencionados.

2. Discussão dos dados disponíveis

A utilização de tilosina como medicamento veterinário é abordada no documento de reflexão do CVMP sobre a utilização de macrólidos, lincosamidas e estreptograminas (MLS) em animais destinados à produção de alimentos na União Europeia: desenvolvimento de resistência e impacto na saúde humana

e animal (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. O Comité concluiu que as indicações de utilização devem ser preferencialmente restringidas àquelas cuja eficácia tenha sido comprovada e que devem ser evitadas indicações gerais sem uma base clínica sólida. No caso de medicamentos antigos, em que a informação disponível seja escassa, as indicações devem ser revistas e atualizadas, tendo por base os conhecimentos científicos atuais, quando apropriado.

Neste procedimento, nenhum dos titulares/requerentes das Autorizações de Introdução no Mercado forneceu dados em suporte da utilização de tilosina por via parentérica para o tratamento de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp. O titular da Autorização de Introdução no Mercado do medicamento de referência «Tylan 200 mg/ml», Elanco Animal Health, concordou com as preocupações suscitadas e concluiu que não existem dados pré-clínicos e clínicos fiáveis para fundamentar a indicação em causa. Consequentemente, este titular da Autorização de Introdução no Mercado sugeriu a eliminação da indicação de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp. para os medicamentos injetáveis contendo tilosina em questão, na União Europeia.

O *Mycoplasma* spp. causa uma variedade de infeções a nível mundial nos bovinos, incluindo doença respiratória, otite média, artrite e mastite. O maior agente patogénico dentro do género é o *Mycoplasma bovis*, que foi isolado pela primeira vez na década de 1960, a partir de mastite bovina, nos EUA. Desde então, tem-se propagado nos bovinos a nível mundial e é conhecido por causar graves perdas económicas nas manadas afetadas.

A mastite causada por *M. bovis* é, em muitos aspetos, distinta das infeções causadas pela maioria dos agentes patogénicos mais comuns nas mastites (por ex. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). O *M. bovis* é um agente patogénico altamente infeccioso do úbere que tipicamente causa mastite que afeta vários quartos, uma vez que é capaz de se disseminar por via hematogénica. Os sinais clínicos são variáveis, mas a perda de leite é normalmente significativa. As vacas infetadas podem permanecer aparentemente normais, geralmente com poucos sinais clínicos mesmo nos casos mais graves. O leite afetado pode parecer normal, mas também se pode apresentar purulento e/ou ter secreções anormais e descoloradas. Para além da propagação a outros quartos, é possível a disseminação do micoplasma por via hematogénica a outras partes do organismo, por ex. articulações, trato respiratório e ouvidos. O micoplasma também se propaga facilmente através do leite ou do equipamento de ordenha infetado; como tal, uma mastite não detetada ou ineficazmente tratada numa vaca pode eventualmente provocar múltiplas infeções em animais de diferentes idades.

Os micoplasmas não crescem nos meios de cultura convencionais, o que dificulta o diagnóstico. São necessários meios de cultura e condições atmosféricas específicos e o período de incubação é longo (7-10 dias). Pelas mesmas razões, os testes de sensibilidade do *Mycoplasma* spp. são difíceis. Quando a tilosina foi inicialmente autorizada para uso veterinário, não existia metodologia internacionalmente acordada para os testes de sensibilidade e, até à data, continua a não existir.

As tecnologias atuais, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), permitiram uma identificação significativamente mais rápida do *M. bovis*. O tempo da análise foi reduzido para horas, contrastando com as quase duas semanas necessárias para a cultura convencional. O controlo do tanque de leite pode ser utilizado para a deteção de infeção na manada e, através de amostragem individual e/ou por grupos, os animais portadores e as novas infeções são melhor rastreados.

Apesar das melhorias nas tecnologias de diagnóstico, permanece um grande desafio no diagnóstico de mastite por micoplasma (e na avaliação do sucesso do tratamento antimicrobiano), uma vez que o agente patogénico pode ser excretado intermitentemente no leite das vacas infetadas.

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

Em 1977, Jasper² descreveu o curso natural da doença como imprevisível e reconheceu o perigo da excreção intermitente nas vacas. Desde então, estes resultados têm sido constatados. No estudo efetuado por Biddle *et al.*, 2003³, foram colhidas amostras de leite, diariamente durante 28 dias a partir de 10 vacas leiteiras infetadas por *Mycoplasma* spp., que foram diretamente aplicadas em ágar específico para micoplasma, de modo a avaliar os padrões de excreção. 29% das amostras compostas (81/280) e 43% das amostras de leite dos quartos (433/1008) não apresentaram crescimento de micoplasma. Os autores concluíram que o risco de diagnóstico incorreto é maior se não forem testadas múltiplas amostras de leite. Anteriormente, um resultado de cultura negativa após tratamento poderá ter sido erradamente interpretado como uma cura bacteriológica; porém, sabe-se atualmente que se trata de uma característica da infeção.

Jasper foi também um dos primeiros a questionar a eficácia dos agentes antimicrobianos no tratamento de mastite causada por micoplasma. Apresentou testes de vários agentes antimicrobianos, incluindo da tilosina. Os dados dos tratamentos experimentais são escassos, mas, em síntese, ele descreveu-os como decepcionantes. Após 5 dias de tratamento com tilosina (3 g/vaca/dia IM), a percentagem de vacas com resultado positivo para *M. bovis* atingiu os 53% (8/15) [Jasper (1977)]. A dose de 3 g/vaca/dia está dentro do intervalo de doses amplamente autorizado na Europa, isto é 4-10 mg/kg/dia IM.

Uma revisão minuciosa da literatura para encontrar novos dados sobre a eficácia da tilosina no tratamento de mastite por micoplasma revelou a inexistência de novos estudos. Em vez disso, foram publicados vários artigos de revisões abrangentes sobre mastite causada por 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]. A opinião comum partilhada nestas revisões é que a mastite por micoplasma é incurável ou não responde ao tratamento com agentes antimicrobianos e que a identificação rápida dos animais infetados é crucial para prevenir a propagação do agente patogénico na manada.

3. Avaliação benefício-risco

Introdução

O procedimento de consulta visava considerar os dados disponíveis e os conhecimentos científicos atuais relativamente à eficácia da administração parentérica de formulações de tilosina autorizadas para o tratamento de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.

Avaliação dos benefícios

Os titulares/requerentes das Autorizações de Introdução no Mercado não forneceram dados pré-clínicos ou clínicos em suporte da indicação e não foram identificados benefícios na utilização de tilosina no tratamento de mastite causada por *Mycoplasma* spp. Estes medicamentos veterinários

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

também estão indicados no tratamento de muitas outras doenças, incluindo infecções respiratórias e gastrointestinais, mas estas indicações não se inserem no âmbito deste procedimento de consulta.

Avaliação dos riscos

A tilosina pertence à classe dos macrólidos, que foram classificados como agentes antimicrobianos extremamente importantes, tanto em medicina veterinária como humana. É geralmente aceite que toda a utilização de agentes antimicrobianos aumenta o risco de resistência antimicrobiana, pelo que, para minimizar o risco de transmissão dessa resistência ao público e animais, todas as utilizações desnecessárias devem ser cuidadosamente evitadas.

O *M. bovis* é um agente patogénico altamente infeccioso do úbere que se propaga facilmente. Constitui um problema importante para a produção de leite e para o bem-estar animal nas manadas afetadas e causa graves perdas económicas. Além de mastite, o *Mycoplasma* spp. causa infeções respiratórias, artrite e otite (média) em bovinos jovens e velhos. O tratamento ineficaz, com tilosina, de mastite causada por *Mycoplasma* spp. atrasa o correto diagnóstico, impede medidas de controlo eficazes e permite a propagação do agente patogénico a outros animais da manada, colocando assim em risco a saúde e o bem-estar dos animais, e aumentando a necessidade de tratamento antimicrobiano e o desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

A monitorização da falta de eficácia faz parte do sistema de farmacovigilância veterinária. No entanto, é difícil, se não impossível, determinar o verdadeiro nível de falta de eficácia da tilosina no tratamento de «mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.» tendo apenas por base os dados de farmacovigilância, já que é altamente provável que tais acontecimentos adversos associados aos agentes antimicrobianos sejam raramente comunicados.

Medidas de mitigação ou gestão dos riscos

O Comité considerou que todas as referências às indicações «mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.» e «mastite bovina causada por *Mycoplasma bovis*» devem ser eliminadas da informação do medicamento para todos os medicamentos veterinários contendo tilosina que são administrados por via parentérica.

Como as indicações acima mencionadas foram incluídas na informação do medicamento destes medicamentos veterinários durante muitos anos, o Comité considerou que deve ser fornecida informação sobre a eliminação da indicação, devendo assim ser adicionada a seguinte frase de advertência à informação do medicamento: «Os dados de eficácia não suportam a utilização de tilosina para o tratamento de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.».

Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco

Com base na informação disponível, o Comité considerou ineficaz o tratamento de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp. com medicamentos veterinários contendo tilosina que são administrados por via parentérica. Além disso, o Comité concluiu que o tratamento antimicrobiano ineficaz com tilosina atrasa o correto diagnóstico, impede medidas de controlo eficazes e permite a propagação do agente patogénico, colocando assim em risco o bem-estar animal, causando graves perdas económicas e apresentando o risco de aumentar a utilização de agentes antimicrobianos e o desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

*Na condição de as indicações «mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.» e «mastite bovina causada por *Mycoplasma bovis*» serem eliminadas da indicação dos medicamentos parentéricos contendo tilosina, o Comité considerou que a relação benefício-risco destes medicamentos pode continuar a ser considerada positiva.*

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando o seguinte:

- na ausência de dados pré-clínicos ou clínicos e atendendo aos conhecimentos científicos atuais, o CVMP considerou ineficaz o tratamento de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp. com medicamentos veterinários contendo tilosina que são administrados por via parentérica;
- o CVMP considerou que o tratamento antimicrobiano ineficaz, com tilosina, de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp. atrasa o correto diagnóstico, impede medidas eficazes de controlo e permite a propagação do agente patogénico, colocando assim em risco a saúde e o bem-estar dos animais, causando graves perdas económicas e aumentando o risco de resistência antimicrobiana devido ao aumento da necessidade de tratamento antimicrobiano. Consequentemente, o CVMP concluiu que as indicações «mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.» e «mastite bovina causada por *Mycoplasma bovis*» não podem continuar a ser mantidas;

o CVMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado relativas aos medicamentos veterinários contendo tilosina que são administrados por via parentérica e estão indicados no tratamento de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp. (ver Anexo I), de forma a alterar os Resumos das Características dos Medicamentos, a Rotulagem e os Folhetos Informativos, em conformidade com as alterações recomendadas para a informação do medicamento, conforme estabelecido no Anexo III. Adicionalmente, esta indicação não deve ser concedida para os pedidos de Autorização de Introdução no Mercado pendentes (ver Anexo I).

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo das Características do Medicamento

4.2 Indicações de utilização

Eliminar, quando aplicável, a indicação «mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.». Nos casos em que a indicação para um determinado medicamento especifique o agente patogénico da mastite como *Mycoplasma bovis*, a indicação também deve ser eliminada.

[Aditar, para todos os medicamentos:](#)

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para a utilização em animais

Os dados de eficácia não suportam a utilização de tilosina para o tratamento de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.

4.9 Posologia e via de administração

Eliminar, quando aplicável, qualquer recomendação posológica relacionada com «mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.». Nos casos em que a indicação para um determinado medicamento especifique o agente patogénico da mastite como *Mycoplasma bovis*, as instruções posológicas também devem ser eliminadas.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Eliminar, quando aplicável, qualquer referência a «mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp. ou *Mycoplasma bovis*».

Rotulagem:

Eliminar, quando aplicável, qualquer referência a «mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp. ou *Mycoplasma bovis*».

Folheto informativo:

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Eliminar, quando aplicável, a indicação «mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.». Nos casos em que a indicação para um determinado medicamento especifique o agente patogénico da mastite como *Mycoplasma bovis*, a indicação também deve ser eliminada.

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Eliminar, quando aplicável, qualquer recomendação posológica relacionada com «mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.». Nos casos em que a indicação para um determinado medicamento especifique o agente patogénico da mastite como *Mycoplasma bovis*, as instruções posológicas também devem ser eliminadas.

[Aditar, para todos os medicamentos:](#)

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Precauções especiais para utilização em animais:

Os dados de eficácia não suportam a utilização de tilosina para o tratamento de mastite bovina causada por *Mycoplasma* spp.