

Anexo I

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

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Áustria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Áustria	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Áustria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Tylan 200 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Áustria	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Áustria	Vetoquinol Österreich GmbH Gußhausstraße 14/5 1040 Vienna Austria	Tylucyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bélgica	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Bélgica	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bélgica	Eli Lilly Benelux NV Division Elanco Animal Health Markiesstraat 1 B-1000 Brussel Belgium	Tylan 200	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bélgica	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bélgica	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bulgária	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	PHARMASIN 50 solution for injection	Tilosina base	50 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bulgária	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -50 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tilosina base	50 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Bulgária	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bulgária	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bulgária	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Bulgária	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Croácia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet, 200 mg/ml, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Croácia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl, 200 mg/mL, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Chipre	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilosin 200 mg/ml Solution for Injection for pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Chipre	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και χοίρους	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
República Checa	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet, 200mg/ml, Injekční roztok pro skot a prasata	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
República Checa	Vétoquinol s. r. o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	Tylucyl 200 mg/ml injekční roztok pro skot a prasata	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Dinamarca	Biovét JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Dinamarca	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	TILJET	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Dinamarca	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet.	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Dinamarca	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Tylamasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Dinamarca	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 2100 København Ø Denmark	Tylucyl	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Estónia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Estónia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Estónia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Finlândia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Finlândia	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan vet	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
França	Aniserve GmbH Geyerspergerstr. 27 80689 Munchen Germany	TYLOVECTIN 200 SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
França	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suíños	Via intramuscular
França	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suíños	Via intramuscular
França	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suíños	Via intramuscular
França	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suíños	Via intramuscular
França	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution injectable pour bovis ovins caprins et porcins	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suíños	Via intramuscular
França	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suíños	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
França	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Alemanha	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Tylobel 25%	Tilosina base	250 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Alemanha	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Alemanha	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Alemanha	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goates	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Alemanha	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Tylan 200	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suíños	Via intramuscular
Alemanha	Selectavet Dr. Otto Fischer Am Kögelberg 5 D-83629 Weyarn/Holzolling Germany	Tylosel-200	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suíños	Via intramuscular
Alemanha	Vetoquinol GmbH Reichenbachstr. 1 D-85737 Ismaning Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suíños	Via intramuscular
Grécia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suíños	Via intramuscular
Grécia	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455 Alimos Greece	Tiljet	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suíños	Via intramuscular
Grécia	Eli Lilly Regional Operations GmbH, Elanco Animal Health, Kölblgasse 8 – 10, 1030 Vienna, Austria	Tylan 200	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suíños	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Grécia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Grécia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Hungria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Hungria	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest Hungary	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Hungria	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Hungria	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Irlanda	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Irlanda	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Irlanda	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Irlanda	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Irlanda	Vetoquinol Ireland Limited First Floor, Segrave House 19-20 Earlsfort Terrace Dublin 2 Ireland	Tylucyl 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Itália	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Itália	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 20, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini, cani.	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Itália	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Itália	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ierland	Bilovet 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Itália	Eli Lilly Italia SpA Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino - FI Italy	TYLAN® 200, 200 mg/ml soluzione iniettabile, per bovini e suini.	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Itália	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	SUPRATIL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Itália	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	VETIL, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini e cani	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Itália	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Itália	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Letónia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tylosine Ceva 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Letónia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, aitām, kazām un cūkām	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Letónia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Lituânia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tilject 200 mg/ml injekcinis tirpals galvijams ir kiaulēms.	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Lituânia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Lituânia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tilosina base	50 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Lituânia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Luxemburgo	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Luxemburgo	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Luxemburgo	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Luxemburgo	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Países Baixos	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 mg oplossing voor injectie voor runderen, geiten en varkens	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Países Baixos	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Países Baixos	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200 injectie oplossing voor injectie voor rund, kalf en varken	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Países Baixos	Floris Veterinaire Produkten B.V. Kempenlandstraat 33-35 5262 GK Vught The Netherlands	Tylosine 20% P.I.	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Países Baixos	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Países Baixos	Vetoquinol B.V. Postbus 3191 Hertogenbosch 5232 DD's Hertogenbosch The Netherlands	Tylucyl 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens.	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Noruega	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Polónia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Polónia	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a 03-715 Warsaw Poland	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Polónia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Polónia	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 200	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Polónia	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 50	Tilosina base	50mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Polónia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Polónia	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Portugal	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Portugal	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Portugal	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	JECTYL 200 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e cães	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Portugal	Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fração A/D 1500-392 Lisboa Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Portugal	Vétoquinol, Unipessoal Lda. Rua Consigliéri Pedroso, 123- Edifício H 2730-056 Barcarena Portugal	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Roménia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Roménia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Roménia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Roménia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Eslováquia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Eslováquia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Eslováquia	Vétoquinol s.r.o Zámečnická 411 288 02 Nymburg Česká Republika	TYLUCIL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Eslovénia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Eslovénia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Espanha	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Espanha	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INJECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Espanha	Ceva Salud Animal, S.A. Avinguda Diagonal, 609 - 615 08028 Barcelona Spain	TYLJET 200 MG/ML SOLUTION FOR INJECTION FOR CATTLE AND PIGS	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Espanha	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	TRELAON 200.000 UI/ml SOLUCION INJECTABLE	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Espanha	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Espanha	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	TILOSINA 200 mg/ml GANADEXIL solucion inyectable	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Espanha	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TILOSIVEN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Espanha	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TISERGEN 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Espanha	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	TILOSUL	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Espanha	Mevet Polígono Ind El Segre Avenida de la Industria, Parc 410 25191 Lleida, Lérida Spain	TILOVALL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Espanha	Vetoquinol Especialidades Veterinarias S.A. Carreta de Fuencarral, 24 Edificio Europa I 28108 Madrid Spain	TYLUCYL 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y CERDOS	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Suécia	Ceva Animal Health AB Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sweden	TILJET	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Suécia	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Suécia	Vetoquinol Scandinavia AB Torgattan 2 26521 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Reino Unido	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 Solution for Injection for Cattle, Goats and Pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Reino Unido	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Reino Unido	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Reino Unido	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Reino Unido	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL UK	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular
Reino Unido	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Suínos	Via intramuscular

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos Resumos das Características do Medicamento

Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários que contêm tilosina base (como princípio ativo único), apresentados sob a forma de soluções injetáveis para administração intramuscular em suínos (ver Anexo I)

1. Introdução

A tilosina é um antibiótico da classe dos macrólidos que é produzido por *Streptomyces fradiae*. Mostra-se essencialmente ativa contra as bactérias Gram-positivas e os 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.

Nos termos do n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, foram apresentados pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamento genérico, ao abrigo do procedimento descentralizado, para dois medicamentos veterinários, com a França como Estado-Membro de referência (FR/V/0325/001/DC e FR/V/0326/001/DC). O medicamento de referência foi o Tylan 200 solução injetável, autorizado em diversos Estados-Membros. No decurso dos procedimentos descentralizados, tornou-se aparente que existem diferentes intervalos de segurança aprovados para suínos para o Tylan 200 solução injetável nos vários países da União Europeia, variando entre 5 e 46 dias. Além disso, observou-se que em determinados Estados-Membros o volume de injeção é limitado, enquanto noutros não. A posologia dos diferentes medicamentos também varia entre 10 e 20 mg/kg de peso corporal por dia, por via intramuscular, administrados durante 3 a 5 dias. A maioria dos medicamentos (124 em 132) destina-se a ser administrada na dose de 10 mg/kg de peso corporal por dia. Para quatro medicamentos, a posologia recomendada é de 20 mg/kg de peso corporal por dia, e para os quatro medicamentos restantes é de 10 mg/kg de peso corporal, duas vezes por dia.

França considerou que era necessário remeter o assunto ao CVMP com o objetivo de proteger a segurança do consumidor na União, e solicitou ao Comité a revisão de todos os dados disponíveis sobre a depleção de resíduos e a recomendação de um intervalo de segurança para todos os medicamentos veterinários que contêm tilosina base (como princípio ativo único), apresentados sob a forma de soluções injetáveis para administração intramuscular em suínos.

2. Análise dos dados disponíveis

Composição qualitativa e quantitativa

Foram recebidas informações sobre a composição dos medicamentos em apreço (n = 132). Para 127 medicamentos, a concentração de tilosina é de 200 mg de tilosina base/ml. Para quatro medicamentos, a concentração é de 50 mg de tilosina base/ml e para um medicamento é de 250 mg de tilosina base/ml.

Independentemente da dosagem de tilosina, a formulação de todos os medicamentos em apreço é muito similar. Todas as formulações contêm propilenoglicol e água como principais excipientes e álcool benzílico e/ou etanol como conservantes, que estão presentes no medicamento em concentrações muito reduzidas. O propilenoglicol está presente em diferentes concentrações, mas dentro de um intervalo em que não é expectável que tenha um impacto significativo na viscosidade do medicamento e, consequentemente, na absorção do princípio ativo. Apesar da concentração de propilenoglicol ou do tipo de conservante, todos os medicamentos têm valores-alvo de pH semelhantes e a densidade dos

medicamentos é muito próxima à da água. Consequentemente, espera-se que todas as formulações apresentem o mesmo comportamento em relação à sua absorção no local da injeção.

Depleção de resíduos na carne e nas vísceras de suínos

Estão disponíveis sete estudos de resíduos realizados em suínos, utilizando uma solução injetável de tilosina administrada por via intramuscular. Foram realizados seis estudos com Tylan 200 mg/ml, Tisergen 200 mg/ml, Bilosin 200 ml/ml ou Tilosina 200 mg/ml. Num dos estudos, a formulação do medicamento utilizado não é conhecida.

Estavam disponíveis dois estudos de depleção de resíduos conformes às boas práticas de laboratório (BPL). Um dos estudos foi realizado em 1990, com o medicamento Tylan 200 mg/ml solução injetável. O peso corporal dos suínos tratados variava entre 19 e 26 kg. Foram tratados grupos de 6 animais com uma dose de 10 mg/kg de peso corporal, uma vez por dia, durante 5 dias, com um volume máximo de injeção de 1,3 ml. Os animais foram abatidos às 6 horas e nos dias 3, 7, 14 e 28 após o tratamento. Foram analisados o rim, o fígado, a pele + gordura, o músculo e o local da injeção (núcleo: 200 g) utilizando um método de HPLC-UV para resíduos de tilosina, com um limite de quantificação de 50 µg/kg (ou seja, metade do valor-limite máximo de resíduos (LMR) de 100 µg/kg). Após 3 dias, foi detetada tilosina apenas no local da injeção. Sete dias após a última injeção, os resíduos em todas as amostras no local da injeção encontravam-se abaixo do LMR. Com base neste estudo, o intervalo de segurança que pode ser estabelecido para uma posologia de 10 mg/kg de peso corporal por dia, durante 5 dias consecutivos, e calculado com base no método «alternativo» para determinar o intervalo de segurança, de acordo com a nota de orientação do CVMP sobre a abordagem para a harmonização dos intervalos de segurança (EMEA/CVMP/036/95)¹, com uma margem de segurança de 30 %, é de 10 dias. O volume máximo de injeção testado neste estudo (1,3 ml) é, no entanto, inferior ao volume recomendado devido aos animais do estudo serem leves (as orientações VICH GL 48 recomendam que os suínos tenham um peso entre 40 e 80 kg). Consequentemente, se isto fosse extrapolado para suínos maiores (suínos de engorda ou marrãs), a dose total teria de ser dividida, exigindo múltiplas injeções, o que não é considerado uma opção viável. Considera-se, por conseguinte, que este estudo não pode ser utilizado para determinar um intervalo de segurança para suínos para os medicamentos em apreço neste procedimento de consulta.

O outro estudo de depleção de resíduos conforme às BPL foi realizado em 2010 com o medicamento Tisergen 200 mg/ml. O estudo foi realizado essencialmente em conformidade com as normas atuais. No entanto, algumas das amostras dos locais da injeção de suínos tratados estavam abaixo dos pesos recomendados pela orientação do CVMP de 500 g ± 20 % para a amostra do núcleo da injeção e 300 g ± 20 % (EMEA/CVMP/542/03)², oscilando entre 366 e 440 g (amostra do núcleo) e 215 e 288 g (amostra da área circundante do local da injeção). O pH do medicamento testado (do certificado de análise) era ligeiramente mais ácido do que o do Tisergen 200 indicado nas especificações do medicamento acabado; porém, o CVMP considerou que a pequena variação no pH não afeta os resultados obtidos relativamente à depleção de resíduos. O peso corporal dos suínos utilizados para o estudo variava entre 45,08 e 54,56 kg (em conformidade com a recomendação das orientações VICH GL 48). Foram tratados grupos de 6 animais com uma dose de 20 mg/kg de peso corporal, uma vez por dia, durante 5 dias, com um volume máximo de injeção de 5,5 ml. Os animais foram abatidos nos dias 7, 12, 17, 22 e 27 após o tratamento. Foram analisados o rim, o fígado, a pele + gordura, o músculo e o local da injeção (núcleo e área circundante) utilizando um método de HPLC-UV validado para tilosina A, o resíduo marcador, com um limite de quantificação de 50 µg/kg (metade do valor LMR). Os níveis quantificáveis de tilosina A foram medidos apenas em amostras dos dois primeiros

¹ Nota do CVMP de orientação sobre a abordagem para a harmonização dos intervalos de segurança (EMEA/CVMP/036/95) - [hiperligação](#)

² Orientação do CVMP sobre resíduos no local da injeção (EMEA/CVMP/542/03-FINAL) - [hiperligação](#)

tempos de abate (7 dias e 12 dias após o tratamento). No músculo, no fígado, no rim e na pele + gordura, as concentrações de tilosina A estavam abaixo do LMR (100 µg/kg) em todos os tempos analisados. No local da injeção, as concentrações de tilosina A estavam acima do limite de quantificação em 5 de 6 amostras e acima do LMR em 2 de 6 animais no dia 7 após o tratamento. No dia 12 após o tratamento, apenas uma amostra estava acima do limite de quantificação. Consequentemente, o intervalo de segurança que pode ser determinado a partir dos dados deste estudo, com base numa posologia de 20 mg/kg de peso corporal por dia durante 5 dias consecutivos, e utilizando o método «alternativo» com uma margem de segurança de 30 % (levando em consideração a amostra acima do LQ no dia 12), é de 16 dias com um volume de injeção limitado de 5 ml.

Um terceiro estudo, não conforme às BPL, foi realizado em 1992 com o medicamento Bilosin 200 mg/ml solução injetável. O desenho deste estudo não está em conformidade com as normas atuais. O peso corporal dos suínos utilizados para o estudo variava entre 64 e 77 kg. Foram tratados grupos de 4 animais com uma dose de 5 ml do medicamento por animal, ou seja, 12,5 a 15,6 mg/kg a cada 12 horas, durante 3 dias, tendo sido abatidos nos dias 7, 14 e 21 após o tratamento. O rim, o fígado, o músculo e o local da injeção foram analisados utilizando um método microbiológico parcialmente validado para a tilosina, com um limite de deteção de 200 µg/kg (ou seja, duas vezes o LMR). No músculo e no rim, todas as concentrações de tilosina estavam abaixo do limite de deteção em todos os tempos analisados. No local da injeção, as concentrações de tilosina foram superiores ao limite de deteção e ao LMR em dois animais no dia 7 após o tratamento, tendo posteriormente descido abaixo do limite de deteção nos dias 14 e 21. No fígado, as concentrações de tilosina foram superiores ao limite de deteção e ao LMR em todos os animais no dia 7 após o tratamento e em três animais no dia 14 após o tratamento (entre 210 e 320 µg/kg), tendo posteriormente descido abaixo do limite de deteção no dia 21. Os resultados deste estudo são difíceis de interpretar, pois não é possível estimar que proporção da concentração de tilosina detetada com este método corresponde à tilosina A (dado que o resíduo marcador do LMR é a tilosina A). O metabolismo no fígado é importante e é provável que a proporção de tilosina A diminua em comparação com a do medicamento inicial. Por exemplo, os dados de bezerros revelam que, 4 horas após uma administração intramuscular, a tilosina A representa 36,7 %, 31 % e 70 % dos resíduos microbiológicos presentes no rim, no fígado e no músculo, respetivamente, mas não existem informações disponíveis sobre a injeção (EMA, 1997).³ O CVMP considera que não é possível estabelecer nenhum intervalo de segurança fiável a partir deste estudo, devido às lacunas acima mencionadas, mas principalmente devido à utilização do método microbiológico para detetar resíduos de tilosina e pelo facto de o elevado limite de deteção associado estar acima do LMR.

Em 1993, foram realizados dois estudos de resíduos não conformes às BPL com o medicamento Bilosin 200 mg/ml solução injetável. O desenho destes estudos não está em conformidade com as normas atuais. O peso corporal dos suínos utilizados para o estudo variava entre 63,50 e 82,55 kg. Foram tratados grupos de 4 animais com uma dose de 5 ml do medicamento por animal, ou seja, 12,1 a 15,7 mg/kg duas vezes por dia, durante 3 dias, tendo sido abatidos nos dias 21, 28 e 35 após o tratamento. Foram analisados o rim, o fígado, a gordura, a pele, o músculo e o local da injeção (não estão disponíveis informações sobre a amostra do local da injeção) utilizando um método microbiológico parcialmente validado para a tilosina, com um limite de quantificação de 100 µg/kg (ou seja, igual ao LMR). No músculo, na gordura, na pele, no rim e no local da injeção, todas as concentrações de tilosina estavam abaixo do limite de quantificação (100 µg /kg) nos dias 21, 28 e 35. No fígado, as concentrações de tilosina foram superiores ao LMR nos dias 21 e 28 após a última dose, tendo posteriormente descido abaixo do LMR no dia 35. À semelhança do estudo anterior, os resultados destes dois estudos não conformes às BPL são difíceis de interpretar e de utilizar com o

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tylosin-summary-report-3-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

objetivo de estabelecer intervalos de segurança, sobretudo porque este método não permite estimar que proporção da concentração de tilosina detetada com este método microbiológico corresponde à tilosina A. Consequentemente, o CVMP considera que não é possível estabelecer um intervalo de segurança fiável a partir deste estudo devido às inúmeras falhas do mesmo (nomeadamente a utilização do método microbiológico).

Estava disponível um estudo adicional avaliado por pares, realizado por Prats *et al.*, em 2002⁴, com Tilosina 200 mg/ml. Não estão disponíveis informações sobre a conformidade do estudo com as BPL na publicação, e o desenho do estudo não está em conformidade com todas as normas atuais. O peso corporal dos suínos variava entre 28 e 32 kg. Foram tratados grupos de 4 animais com uma dose de 10 mg/kg de peso corporal uma vez por dia, durante 5 dias, tendo sido abatidos nos dias 3, 7, 10 e 14 após o tratamento. Foram analisados o rim, o fígado, a pele + gordura, o músculo e o local da injeção (núcleo de 250 g) utilizando um método de HPLC-UV para tilosina A, o resíduo marcador, com um limite de quantificação de 50 µg/kg. Nos dias 10 e 14 após o tratamento, todas as amostras estavam abaixo do limite de quantificação. No fígado, as concentrações de tilosina A estavam abaixo do LMR (100 µg/kg) em todos os tempos analisados. No músculo, uma amostra era igual ao LMR no dia 7 após o tratamento. No rim e na pele + gordura, uma amostra estava acima do LMR nos dias 3 e 7 após o tratamento. No local da injeção, as concentrações de tilosina A estavam acima do LMR em todas as amostras nos dias 3 e 7 após a última dose. O volume máximo de injeção foi estimado em menos de 1,6 ml, dado o peso corporal dos animais testados. O intervalo de segurança que pode ser determinado a partir deste conjunto de dados, com base no método alternativo com uma margem de segurança de 30 %, e relativo a uma dose de 10 mg/kg de peso corporal por dia, durante 5 dias consecutivos, é de 13 dias com um volume de injeção limitado de 1,6 ml. Consequentemente, se isto fosse extrapolado para suínos maiores (suínos de engorda ou marrãs), a dose total teria de ser dividida, exigindo múltiplas injeções, o que não é considerado uma opção viável. Por este motivo, considera-se que este estudo não pode ser utilizado para determinar um intervalo de segurança para suínos para os medicamentos em apreço neste procedimento de consulta.

Um estudo adicional de resíduos em suínos analisado por pares (Moats *et al.* 1985⁵) foi realizado com um medicamento de tilosina para o qual não estão disponíveis informações sobre a formulação. O desenho do estudo não está em conformidade com as normas atuais. O peso corporal dos suínos tratados variava entre 80 e 110 kg. Foram tratados grupos de 3 animais com uma dose única de 8,8 mg de tilosina por kg de peso corporal, tendo sido abatidos às 4 horas nos dias 1, 2, 4 e 8 após o tratamento. Foram analisados o rim, o fígado, o músculo e o local da injeção (não estão disponíveis informações sobre a amostra no local da injeção) dois meses após o ensaio (não estão disponíveis informações sobre as condições de armazenamento e a estabilidade da tilosina), utilizando um método de HPLC-UV para a tilosina com um limite de deteção abaixo de 100 µg/kg, bem como um método microbiológico para a tilosina, com um limite de deteção em torno de 500 µg/kg e para o qual não estão disponíveis dados de validação. No músculo, fígado e rim, não foram detetadas concentrações de tilosina 24 horas após o tratamento por nenhum dos métodos analíticos. No local da injeção, não foram detetadas concentrações de tilosina 48 horas após o tratamento por nenhum dos métodos. Dado o número de falhas identificadas, não foi possível ao CVMP determinar um intervalo de segurança a partir deste estudo. Observa-se, no entanto, que, em comparação com os outros estudos relatados, é só ao fim de 48 horas após o tratamento que todos os resíduos estão abaixo do LMR. Contudo, na ausência de informações sobre a estabilidade das amostras durante o tempo de armazenamento, este resultado é fortemente questionável.

⁴ Prats C., El Korchi G., Francesch R., Arboix M. and Perez B. (2002). Tylosin depletion from edible pig tissues. Res. Vet. Sci. 73, 323-325.

⁵ Moats, W. A., Harris, E. W., and Steele, N. C. (1985), J. Assoc. Off. Anal. Chem., Comparison of liquid chromatographic and bioassay procedures for determining depletion of intramuscularly injected tylosin. 68, 413.

Um estudo adicional de resíduos realizado com o Tylan 200 está resumido num dos relatórios do Comité Misto FAO/OMS de Peritos em Aditivos Alimentares (1991)⁶. Este estudo foi enviado com o pedido original de autorização de introdução no mercado para o Tylan 200 em França. O desenho do estudo não está em conformidade com as normas atuais. O peso corporal dos suínos tratados era de aproximadamente 120 kg. Foram tratados grupos de 3 animais com uma dose de 8,8 mg/kg duas vezes por dia, durante 3 dias, com um volume máximo de injeção de 5 ml, tendo sido abatidos nos dias 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28 e 35 após o tratamento. Foram analisados o rim, o fígado e o local da injeção (núcleo: 100-110 g), utilizando um método microbiológico para a tilosina, com um limite de quantificação de 100 µg/kg, igual ao LMR e para o qual não estão disponíveis dados de validação. Os resíduos persistiram durante mais tempo no local da injeção e continuavam acima do LMR no dia 21 após o tratamento em 1 de 3 animais. No dia 28 após o tratamento, os resíduos nas amostras do local da injeção tinham diminuído para valores abaixo do limite de quantificação de 100 µg/kg. É de referir que os resíduos em todos os outros tecidos amostrados (rim e fígado) estavam abaixo dos respetivos LMR ao fim de 14 dias após o tratamento. Não foi possível retirar nenhuma conclusão com base neste estudo devido ao facto de os dados estarem incompletos e de o estudo ter sido baseado num método microbiológico que não permite estimar que proporção da concentração de tilosina detetada corresponde à tilosina A.

Discussão

Este procedimento de consulta abrange 132 medicamentos. A formulação de todos os medicamentos em apreço é muito semelhante, com pequenas diferenças em relação às concentrações dos excipientes utilizados e do princípio ativo tilosina. Considerou-se que pequenas diferenças nas concentrações dos mesmos excipientes não causam impacto na depleção de resíduos a partir do local da injeção. Dada a semelhança das formulações de todos os medicamentos envolvidos na consulta, e considerando que pequenas diferenças nas concentrações de tilosina e de excipientes não afetam a depleção de resíduos nos tecidos de suínos, o CVMP considera que podem ser utilizados os dados fidedignos do estudo mais robusto para determinar intervalos de segurança para todos os medicamentos em apreço neste procedimento de consulta.

Foram disponibilizados ao CMVP sete estudos de resíduos realizados em suínos. Com base nos dados de todos os estudos de depleção de resíduos disponíveis, o Comité também conclui que o local da injeção é o tecido determinante para os resíduos. De todos os sete estudos disponíveis, o CVMP conclui que o estudo com o medicamento Tisergen 200 mg/ml, conforme às BPL e concebido de acordo com as normas atuais, é o estudo mais fiável disponível e pode ser utilizado para determinar um intervalo de segurança para suínos para todos os medicamentos em apreço (embora o pH do medicamento utilizado para este estudo fosse ligeiramente mais ácido do que o pH indicado nas especificações do medicamento). Os dados deste estudo mostram que, no dia 12 após o tratamento, apenas uma amostra estava acima do limite de quantificação de 50 µg/kg e abaixo do LMR (100 µg/kg). Foi acrescentado um fator de segurança adicional de 30 % utilizando o método «alternativo», resultando num intervalo de segurança de 16 dias.

Com base nos resultados do estudo de depleção de resíduos realizado com o medicamento Tisergen 200 mg/ml em suínos, o Comité conclui que deve ser aplicado um intervalo de segurança de 16 dias, com um limite para o volume de injeção de 5 ml, aos medicamentos em apreço neste procedimento de consulta que contêm uma concentração de tilosina até 200 mg de tilosina base por ml. Para o medicamento para uso veterinário Tylobel 25 % contendo 250 mg de tilosina base por ml (titular da autorização de introdução no mercado: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), o Comité considera que a quantidade total de tilosina injetável a administrar deve ser igual à do outro estudo de depleção de

⁶ JECFA (1991). Tylosin. In: Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/4, Monographs prepared by the thirty-eight meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome 22-31 January 1991, FAO, Rome 1991, 109-127.

resíduos com o medicamento Tisergen 200 mg/ml, e a partir do qual está a ser determinado um intervalo de segurança para todos os outros medicamentos em apreço. Dado que no estudo com o medicamento Tisergen 200 mg/ml, a concentração máxima de tilosina injetada foi de 1 g (5 ml * 200 mg/ml), o volume máximo de injeção para Tylobel 25 % deve ser limitado a 4 ml. Considera-se apropriado um fator de segurança adicional de 10 % para ter em conta quaisquer incertezas relacionadas com o impacto de um volume de injeção inferior sobre a taxa de absorção da tilosina no local da injeção. Consequentemente, o intervalo de segurança de Tylobel 25 % (titular da autorização de introdução no mercado: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) deve ser de 18 dias, com um limite para o volume de injeção de 4 ml.

3. Avaliação da relação benefício-risco

Introdução

O CVMP foi incumbido de analisar todos os dados disponíveis sobre a depleção de resíduos em medicamentos veterinários contendo tilosina base e apresentados sob a forma de solução injetável para administração intramuscular em suínos, bem como os intervalos de segurança recomendados para a carne derivada de suínos tratados.

Avaliação dos benefícios

Apesar de a eficácia dos medicamentos em suínos não ter sido especificamente avaliada no âmbito deste procedimento de consulta, os medicamentos em avaliação são considerados eficazes no tratamento de condições causadas por organismos sensíveis em suínos.

Avaliação dos riscos

A qualidade, a segurança nas espécies-alvo, a segurança dos utilizadores e o risco ambiental relativos aos medicamentos veterinários em apreço não foram objeto de avaliação neste procedimento de consulta.

Foi identificado um risco relativo à duração dos intervalos de segurança autorizados para os suínos (carne e vísceras) que, para alguns medicamentos, pode ser insuficiente para que o teor de resíduos de tilosina seja inferior aos LMR autorizados em todos os tecidos comestíveis no término do intervalo de segurança, constituindo assim um risco para os consumidores de carne e vísceras de suínos tratados com os medicamentos em causa.

Com base em estudos de depleção de resíduos registados realizados em tecidos de suínos, foi possível determinar um intervalo de segurança para a carne e as vísceras de 16 dias, com um limite do volume de injeção de 5 ml para todos os medicamentos, à exceção do medicamento Tylobel 25 % (titular da autorização de introdução no mercado: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), para o qual é mantido um intervalo de segurança de 18 dias, com um limite do volume de injeção de 4 ml. Foi efetuada uma extrapolação dos dados com base na composição dos excipientes dos medicamentos em apreço.

Medidas de gestão ou mitigação de riscos

No sentido de assegurar a proteção dos consumidores de alimentos e produtos alimentares derivados de animais tratados com medicamentos que contêm tilosina, a Comissão Europeia estabeleceu LMR para a tilosina nos tecidos comestíveis de suínos. Para que a depleção de resíduos derivados de tilosina ocorra abaixo dos LMR, deverá decorrer um período de tempo suficiente entre o tratamento e o abate.

O Comité considerou que para os medicamentos em apreço, as diferenças de concentração de excipientes não resultam em diferentes velocidades de absorção a partir do local da injeção.

Foi fornecido um estudo fiável de depleção de resíduos conforme às BPL por um dos titulares da autorização de introdução no mercado envolvidos no procedimento, e os dados permitiram que a recomendação apresentasse um intervalo de segurança de 16 dias para a carne e as vísceras para 131 dos medicamentos em apreço, ou seja, para medicamentos contendo 50 mg/ml e 200 mg/ml de tilosina sob a forma de solução injetável para utilização intramuscular em suínos, limitando o volume de injeção a 5 ml, e um intervalo de segurança de 18 dias para a carne e as vísceras para um dos medicamento em apreço (Tylobel 25 % (titular da autorização de introdução no mercado: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)), limitando o volume de injeção a 4 ml. A este último, foi acrescentado o fator de segurança adicional de 10 % para ter em conta a dosagem mais elevada de tilosina e assim ter em conta quaisquer incertezas relacionadas com o impacto de um volume de injeção inferior sobre a taxa de absorção da tilosina no local da injeção.

Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco

Após ter examinado os fundamentos da consulta e os dados disponíveis, o CVMP concluiu que, para 131 medicamentos em apreço, conforme referido no Anexo I, os intervalos de segurança para a carne e as vísceras derivadas de suínos tratados devem ser alterados para 16 dias e o volume de injeção limitado a 5 ml. Para um medicamento em apreço (Tylobel 25 % (titular da autorização de introdução no mercado: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)), o intervalo de segurança deve ser alterado para 18 dias e o volume de injeção limitado a 4 ml.

Para todos os medicamentos veterinários em apreço, a relação benefício-risco global foi considerada positiva, sob reserva das alterações recomendadas na informação do medicamento (ver Anexo III).

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

Considerando que

- com base nos dados fornecidos, a formulação dos medicamentos em apreço é muito semelhante, permitindo a utilização de dados provenientes de um estudo fiável de resíduos de tilosina realizado em suínos, para estabelecer intervalos de segurança para todos os medicamentos em apreço;
- foi fornecido um estudo de resíduos conforme às BPL, realizado com tilosina sob a forma de solução injetável, utilizada por via intramuscular em suínos, e a partir do qual podiam ser estabelecidos intervalos de segurança para a carne e as vísceras de suínos tratados para todos os medicamentos em apreço, conforme referido no Anexo I. Os intervalos de segurança foram considerados adequados para garantir a segurança do consumidor quando o volume de injeção era limitado;
- com base nos dados de depleção de resíduos em suínos, o CVMP considerou que os intervalos de segurança para a tilosina para a carne e as vísceras derivadas de suínos tratados devem ser alterados para garantir a segurança do consumidor, conforme referido no Anexo III;
- o CVMP avaliou como positiva a relação benefício-risco global para os medicamentos no âmbito deste procedimento (ver Anexo I), sob reserva das alterações na informação do medicamento;

o CVMP recomendou alterações aos termos das autorizações de introdução no mercado relativas aos medicamentos veterinários que contêm tilosina base (como princípio ativo único) apresentados sob a forma de soluções injetáveis para administração intramuscular em suínos (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.

Anexo III

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

A. Para Tylobel 25 %, indicado no Anexo I (titular da Autorização de Introdução no Mercado: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)

4.9 Posologia e via de administração

Em suínos, não administrar mais de 4 ml por local de injeção.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Suínos:

Carne e vísceras: 18 dias.

Rotulagem

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Suínos:

Carne e vísceras: 18 dias.

Folheto informativo

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

Em suínos, não administrar mais de 4 ml por local de injeção.

10.INTERVALO DE SEGURANÇA

Suínos:

Carne e vísceras: 18 dias.

B. Para todos os outros medicamentos enumerados no Anexo I

Resumo das Características do Medicamento

4.9 Posologia e via de administração

Em suínos, não administrar mais de 5 ml por local de injeção.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Suínos:

Carne e vísceras: 16 dias.

Rotulagem

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Suínos:

Carne e vísceras: 16 dias.

Folheto informativo

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

Em suínos, não administrar mais de 5 ml por local de injeção.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Suínos:

Carne e vísceras: 16 dias.