

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 do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Alemanha	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Alemanha	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Alemanha	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Áustria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Áustria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Áustria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caninos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Áustria	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Bulgária	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Bulgária	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tilosina base	50 mg/ml	Solução injetável	Felinos, bovinos, caninos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Bulgária	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caninos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Bulgária	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tilosina base	50 mg/ml	Solução injetável	Felinos, bovinos, caninos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Bulgária	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Dinamarca	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Dinamarca	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Espanha	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Espanha	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTIONABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Espanha	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTIONABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Estónia	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Estónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
França	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
França	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Ovinos	Ovinos: Via intramuscular
França	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
França	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Ovinos	Ovinos: Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
França	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Grécia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Grécia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tartarato de tilosina	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Grécia	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Grécia	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tartarato de tilosina	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Ovinos: Via intramuscular
Grécia	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tartarato de tilosina	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, ovinos, suínos, caninos, felinos	Ovinos: Via intramuscular
Hungria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Hungria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Irlanda	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Irlanda	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Irlanda	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Itália	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Itália	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Letónia	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular.
Letónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Lituânia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tilosina base	50 mg/ml	Solução injetável	Felinos, bovinos, caninos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Lituânia	Huvepharma NV	PHARMASIN 200 mg/ml	Tilosina	200	Solução	Bovinos,	Ovinos:

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
	Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	base	mg/ml	injetável	caprinos, suínos, ovinos	Via intramuscular
Polónia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Polónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Polónia	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a Warszawa 03-715 Poland	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Roménia	S.C. Pasteur - Filiala Filipești Str. Principala, nr. 944 Filipești de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tartarato de tilosina	200 mg/ml	Solução injetável	Ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Roménia	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tartarato de tilosina	200 mg/ml	Solução injetável	Ovinos	Ovinos: Via intramuscular
Roménia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	Pharmasin 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos,	Ovinos: Via intramuscular

Estado-Membro UE/EEE	Requerente/Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
	Belgium					ovinos	
Roménia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tilosina base	200 mg/ml	Solução injetável	Bovinos, caprinos, suínos, ovinos	Ovinos: Via intramuscular

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos Resumos das Características dos Medicamentos, da Rotulagem e dos Folhetos Informativos

Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários contendo tilosina apresentados sob a forma de solução injetável para administração em ovinos (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, foi apresentado um pedido de autorização de introdução no mercado de medicamento genérico, ao abrigo do procedimento descentralizado, para o medicamento veterinário Tylovectin contendo 200 mg de tilosina/ml, com a França como Estado-Membro de referência (FR/V/0323/001/DC). O medicamento de referência é o Tylan 200 solução injetável, autorizado em diversos Estados-Membros.

O pedido de autorização do medicamento genérico (Tylovectin) era referente a bovinos, suínos, ovinos e caprinos como espécies-alvo, o que está em linha com o medicamento de referência conforme autorizado em França (Tylan 200). Contudo, nalguns Estados-Membros, incluindo os Países Baixos, o medicamento de referência não foi autorizado para utilização em ovinos.

O intervalo de segurança para a carne de ovinos proposto para o medicamento genérico Tylovectin era de 42 dias, em linha com o medicamento de referência em França, Tylan 200.

De acordo com a informação relativa ao medicamento de referência (Tylan 200) fornecida pelo Estado-Membro de referência (França), tornou-se claro que o intervalo de segurança para os ovinos se baseava numa extrapolação do intervalo de segurança para os bovinos de 28 dias. Não estavam disponíveis dados de resíduos específicos para a espécie-alvo ovinos.

De acordo com a legislação atual e as diretrizes relevantes, têm de ser estabelecidos intervalos de segurança com limites máximos de resíduos com base em dados de depleção de resíduos específicos relativos à espécie, para todas as espécies principais produtoras de alimentos. Os ovinos (carne) são considerados uma espécie principal produtora de alimentos. A norma orientadora do CVMP relativa aos requisitos de segurança e dados sobre resíduos para medicamentos veterinários destinados a usos menores ou espécies menores (MUMS)/mercado limitado (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)¹ permite a extrapolação do intervalo de segurança entre espécies animais, mas apenas de uma espécie principal para uma espécie menor.

Na ausência de dados de depleção de resíduos na espécie principal ovinos, os Países Baixos consideraram que o intervalo de segurança para ovinos do medicamento de referência (Tylan 200) não tinha sido adequadamente justificado. Por conseguinte, a adequação do intervalo de segurança para ovinos do medicamento de referência é incerta.

Constatou-se que existiam diferentes intervalos de segurança aprovados para ovinos (leite, carne e vísceras) para medicamentos veterinários contendo tilosina apresentados sob a forma de solução

¹ CVMP guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) - https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-safety-residue-data-requirements-pharmaceutical-veterinary-medicinal-products-intended/limited-market_en.pdf

injetável para administração em ovinos em toda a UE, p. ex. carne e vísceras de ovinos, de 8 dias a 42 dias; leite de ovinos, de 4 dias a 7 dias. Por conseguinte, os Países Baixos consideraram necessário submeter a questão à apreciação do CVMP, no interesse da segurança dos consumidores na União Europeia, e solicitou ao Comité a análise de todos os dados disponíveis sobre a depleção de resíduos e dos intervalos de segurança recomendados para ovinos (carne, vísceras e leite).

2. Análise dos dados disponíveis

Composição qualitativa e quantitativa

Foram recebidas informações sobre a composição dos medicamentos em apreço ($n = 50$). Para três dos medicamentos, a concentração de tilosina é de 50 mg/ml, sendo de 200 mg/ml para os restantes 47 medicamentos.

Independentemente da dosagem de tilosina, a formulação de 49 dos medicamentos em apreço é muito similar. Para estes 49 medicamentos, os excipientes referidos são o álcool benzílico e o propilenoglicol (em concentrações ligeiramente diferentes entre os medicamentos), além de baixas concentrações de diferentes reguladores de pH. Neste grupo de 49 medicamentos, a maioria contém tilosina base como substância ativa, sendo que apenas cinco contêm tartarato de tilosina. Foi considerado que as formas químicas da substância ativa, tilosina base ou tartarato de tilosina, apresentavam comportamentos similares (FAO, 2006²) e, sendo a tilosina uma base fraca com uma pK_a de 7,73, é previsível que sofra ionização e forme sais em condições fisiológicas (ou seja, a pH 7,4). Assim, não se considera que a forma química influencie a absorção de resíduos pelos tecidos (incluindo no local da injeção). Também foi considerado que as diferentes concentrações de álcool benzílico e propilenoglicol, e de reguladores de pH, não tinham impacto na absorção de resíduos pelos tecidos e no local da injeção.

Num dos medicamentos (Tilocen), foi usado o solvente polietilenoglicol 400 em vez de propilenoglicol. Embora se tenha considerado que diferenças ligeiras nas concentrações dos mesmos excipientes não tinham impacto na depleção de resíduos, diferentes solventes podem ter um efeito na viscosidade das formulações, podendo afetar a absorção. Efetivamente, dados publicados mostraram que a velocidade de absorção a partir do local da injeção é inversamente proporcional à viscosidade do medicamento, ou seja, quanto maior a viscosidade, menor a velocidade de absorção (Kakemi *et al.*, 1972³). Dado que as viscosidades do propilenoglicol e do polietilenoglicol 400 são diferentes, não pode ser excluído um impacto significativo na absorção e depleção de resíduos e, consequentemente, nos intervalos de segurança necessários para soluções injetáveis de tilosina contendo estes diferentes excipientes.

Depleção de resíduos na carne e nas vísceras de ovinos

Dois dos titulares de autorizações de introdução no mercado afetados apresentaram dois estudos de depleção de resíduos. Os resultados de um dos estudos não puderam ser usados, já que estavam em falta dados sobre a concentração de resíduos no local da injeção. O outro estudo submetido era um estudo sobre resíduos realizado em conformidade com as BPL, com tilosina solução injetável administrada por via intramuscular em ovinos. Este estudo foi realizado com o medicamento Tylosin/Anafasis, que contém álcool benzílico e propilenoglicol como excipientes. Com base neste estudo, o local da injeção foi confirmado como tecido determinante do intervalo de segurança. Os dados deste estudo não puderam ser usados como base para extrapolar o intervalo de segurança para o único medicamento contendo o excipiente polietilenoglicol 400 (Tilocen, titular da autorização de

² Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting. (2006). *Residue Evaluation of Certain Veterinary Drugs: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 66th Meeting 2006* (Vol. 2). Food & Agriculture Org.

³ Kakemi, K., Sezaki, H., Okumura, K., Kobayashi, H., & Furusawa, S. (1972). Absorption of Drugs from the Skeletal Muscle of the Rats.(3). Effect of Watersoluble Adjuvants and Vehicles on the Intramuscular Absorption. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 20(3), 443-451.

introdução no mercado: A. Nikolakopoulos S.A), já que não é possível excluir diferenças na absorção de resíduos do local da injeção para estes dois medicamentos (ou seja, tendo em conta as diferentes viscosidades de medicamentos com excipientes diferentes), tal como mencionado na secção acima.

Os resultados deste estudo sobre resíduos foram usados para estabelecer os intervalos de segurança para os restantes 49 dos 50 medicamentos em apreço, ou seja, para todos os medicamentos considerados como qualitativamente comparáveis relativamente aos excipientes.

O estudo sobre resíduos foi realizado em ovinos numa dose de 10 mg/kg peso corporal (pc), administrada 12 em 12 horas durante 3 dias. As concentrações de tilosina nos tecidos (músculo, tecido adiposo, fígado, rim e local da injeção) foram medidas nos dias 3, 7, 10 e 21 após o tratamento, através de um método de cromatografia líquida de alta eficiência validado. A dose e o tratamento recomendado de Tylosin/Anafasis é de 10 mg/kg pc durante 3-5 dias, embora na maioria dos medicamentos se recomendem apenas 3 dias de tratamento. Como os animais deste estudo recebiam tratamento duas vezes por dia, em vez de uma vez por dia como é habitualmente recomendado, pode considerar-se que o desenho do estudo representa o pior cenário possível. Contudo, neste estudo foram identificadas outras lacunas: o número de animais tratados (n=3) estava abaixo do número exigido nas orientações VICH GL 48⁴, os animais eram muito jovens (pc médio de 12 kg) além de a amostragem no local da injeção não ter incluído uma amostra do anel exterior.

Após a análise dos dados de resíduos no local da injeção usando o software estatístico recomendado pela EMA (WT 1.4), concluiu-se que nem todos os requisitos estatísticos (ou seja, o teste F) eram cumpridos. Como tal, o Comité usou o método «alternativo» para determinar o intervalo de segurança, em linha com a nota de orientação do CVMP relativa à abordagem para a harmonização dos intervalos de segurança (EMA/CVMP/036/95)⁵. No dia 21 após a administração da última dose, as concentrações de resíduos em todas as amostras do local da injeção estavam abaixo do limite máximo de resíduos (LMR) estabelecido para a tilosina na carne de ovinos de 100 µg/kg. Foi considerado necessário um fator de segurança adicional de 30 %, tendo em conta o número limitado de animais tratados (n=3), o seu peso (pc médio de 12 kg) e, consequentemente, o pequeno volume de injeção necessário para tratar estes três borregos (0,6 ml), bem como a não existência de análise de amostras provenientes do anel em volta do local da injeção, o que resultou num intervalo de segurança de 28 dias.

Importa referir que este medicamento pode ser usado em ovelhas adultas e que as ovelhas adultas requerem um tratamento com volumes de injeção maiores. Como o intervalo de segurança é estabelecido tendo em conta a persistência de resíduos no local da injeção e que um volume de injeção maior pode dar origem a uma maior concentração de resíduos no local da injeção, seria necessário um intervalo de segurança mais longo para ovelhas adultas tratadas com tilosina por via intramuscular. Considerando que, de acordo com as normas atuais, os estudos de depleção de resíduos devem ser conduzidos em animais que sejam representativos da população-alvo, não foi possível obter tais dados no contexto deste procedimento de consulta. Como tal, uma opção para ultrapassar a ausência de dados em ovelhas adultas seria limitar o volume da injeção ao volume usado no estudo de resíduos disponível para o medicamento Tylosin/Anafasis (de 0,6 ml). Não obstante, como a limitação do volume de injeção exigiria que os animais fossem injetados 8 a 10 vezes por dose de tratamento, isso não é considerado adequado tanto do ponto de vista prático como por considerações relativas ao bem-estar animal.

⁴ VICH topic GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker-residue-depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)

https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/vich-gl48-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf

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

A partir dos dados sobre resíduos disponíveis, para o tratamento de ovinos de 50 kg seria necessário um volume de injeção de 2,5 ml. Isto representa um depósito no local da injeção cerca de quatro vezes superior à quantidade de tilosina utilizada no estudo de resíduos disponível, de 0,6 ml. A semivida ($T_{1/2}$) de cerca de dois dias para a absorção a partir do local da injeção foi determinada com base no estudo de resíduos disponível. Se, teoricamente, uma injeção de maior volume tivesse a mesma velocidade de absorção do que a estabelecida para um volume de 0,6 ml, o intervalo de segurança teria de ser prolongado em cerca de 5 dias, ou seja, 33 dias no total (que resulta dos 21 dias, acrescidos de uma margem de segurança de 30 % e dos 5 dias adicionais). Contudo, está descrito que a velocidade de absorção a partir do local da injeção depende de vários fatores (p. ex. volume da injeção, excipientes, lipofilia da substância ativa) e, na ausência de dados específicos sobre resíduos, a influência de aumentar o volume da injeção/local de injeção na velocidade de absorção é difícil de quantificar.

Importa referir que o intervalo de segurança para a carne de ovinos para vários dos medicamentos abrangidos por este procedimento, incluindo o medicamento genérico Tylovectin e o medicamento de referência Tylan 200 tal como autorizado em França, é de 42 dias. Em teoria, um intervalo de segurança de 42 dias poderia contemplar um decréscimo na taxa de libertação de mais de 250 %. Embora estes cálculos teóricos não sejam fundamentados por dados científicos, é razoável assumir que um intervalo de segurança de 42 dias asseguraria que os consumidores não ficariam expostos a resíduos suscetíveis de causar preocupação, desde que o volume da injeção fosse limitado a 2,5 ml por local da injeção.

Como tal, e tendo em conta os dados limitados e as considerações acima mencionadas, o Comité considerou que a harmonização do intervalo de segurança para 49 dos 50 medicamentos abrangidos por este procedimento de consulta, para um intervalo de segurança de 42 dias para a carne e as vísceras de ovinos, seria uma abordagem conservadora para garantir a segurança dos consumidores (ou seja, para assegurar que os resíduos no local da injeção ficariam abaixo do LMR estabelecido para a carne tratada com tilosina (100 µg/kg)).

Para ovinos acima dos 50 kg, o CVMP recomenda que a dose seja dividida em dois locais de injeção.

Depleção de resíduos em leite de ovinos

Não foram apresentados estudos confidenciais de depleção de resíduos em ovelhas. Contudo, foram disponibilizados ao CVMP dois estudos disponíveis para o público. O primeiro estudo foi conduzido com 50 mg/ml de tilosina (Ivatyl 50 inj. ad us. vet. Bioveta, República Checa)⁶. Neste estudo, sete ovelhas (raça merino da Eslováquia) foram tratadas por via intramuscular com tilosina base 50 mg por ml numa dose de 100 mg por 10 kg pc, durante cinco dias consecutivos. Foram analisadas amostras de leite através de um método de cromatografia líquida de alta eficiência com extração em fase sólida. Foram detetados resíduos de tilosina no leite durante o tratamento, abaixo do LMR estabelecido para a tilosina no leite de bovinos (50 µg/kg), 36 horas após a última administração, que não foram detetados 48 horas após a administração da última dose do tratamento.

Foi conduzido um segundo estudo em ovelhas da raça Najdi com 200 mg/ml de tilosina (Tylan 200)⁷. O objetivo deste estudo foi avaliar a cinética e a redução residual da tilosina no leite e no plasma das ovelhas lactantes após uma injeção única intramuscular de tilosina na dose de 10 mg/kg pc. Contudo, não foram fornecidas as concentrações de resíduos reais e no estudo foi administrada uma injeção única em vez de injeções repetidas. Como tal, o Comité concluiu que os dados são considerados como tendo um valor limitado no âmbito deste procedimento de consulta.

⁶ Nagy, J., Popelka, P., Sokol, J., Turek, P., & Neuschl, J. (2001). The excretion of tylosin residues in ewes milk after its experimental administration. *Folia Veterinaria (Slovak Republic)*.

⁷ Al-Wabel, N. A. (2008). The pharmacokinetics and milk residual behaviour of tylosin in lactating Najdi ewes. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 9(2), 138-143

Embora tenham sido disponibilizados os estudos acima referidos, o leite de ovinos é considerado um produto alimentar menor e o intervalo de segurança para o leite de ovinos pode ser extrapolado a partir do intervalo de segurança para o leite de bovinos de acordo com a norma orientadora do CVMP relativa à segurança e requisitos de dados de resíduos para medicamentos veterinários destinados a usos menores ou espécies menores (MUMS)/mercado limitado (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Esta abordagem foi proposta por alguns dos titulares de autorização de introdução no mercado afetados e é apoiada pelo CVMP.

Além disso, o JECFA na sua 66.^a reunião analisou a tilosina e comparou a depleção de resíduos da tilosina no leite de vacas e de ovelhas (JECFA, 2006⁸). Os resultados mostram que a depleção de resíduos de tilosina é mais rápida no leite de ovelhas do que no leite de vacas. Dois dias após a última dose, a tilosina já não era detetável no leite de ovelhas. Portanto, estes dados indicam que a extrapolação 1:1 do intervalo de segurança do leite de vaca para o leite de ovelha está justificada.

Discussão

Este procedimento de consulta abrange 50 medicamentos. A formulação de 49 dos medicamentos em apreço é muito similar. Para estes 49 medicamentos, os excipientes referidos são o álcool benzílico e o propilenoglicol (em concentrações ligeiramente diferentes entre os medicamentos), além de baixas concentrações de diferentes reguladores de pH. O outro medicamento contém polietilenoglicol 400 em vez de propilenoglicol. Embora se tenha considerado que diferenças ligeiras nas concentrações dos mesmos excipientes não tinham impacto na depleção de resíduos do local da injeção, diferentes solventes podem ter um efeito na viscosidade das formulações, e consequentemente afetar a absorção de resíduos a partir do local da injeção. Tendo em conta que o local da injeção é o tecido determinante do intervalo de segurança, a extrapolação de dados sobre resíduos de medicamentos que contêm propilenoglicol para medicamentos que contêm polietilenoglicol 400 não pode ser justificada.

Foi disponibilizado ao CVMP um estudo sobre resíduos realizado em conformidade com as BPL, com tilosina solução injetável administrada por via intramuscular em ovinos. Este estudo foi conduzido com o medicamento Tylosin/Anafasis, que contém álcool benzílico e propilenoglicol como excipientes. Como tal, os dados deste estudo não podem ser extrapolados para o único medicamento que contém o excipiente polietilenoglicol 400 (Tilocen, titular da autorização de introdução no mercado: A. Nikolakopoulos S.A), pela razão acima mencionada. Embora tenham sido identificadas várias lacunas neste estudo (mais especificamente que o número de animais tratados (n=3) estava abaixo do número exigido nas orientações VICH GL 48, que os animais eram muito jovens (pc médio de 12 kg) e também que a amostragem no local da injeção não incluiu uma amostra do anel exterior), os resultados mostraram que o local da injeção é o tecido determinante do intervalo de segurança e os resultados deste estudo foram usados para estabelecer os intervalos de segurança para 49 dos 50 medicamentos em apreço.

No dia 21 após a administração da última dose, as concentrações de resíduos no local da injeção estavam abaixo do LMR estabelecido para a tilosina na carne de ovinos de 100 µg/kg. Contudo, para fazer face a algumas falhas existentes no conjunto de dados, foi considerado necessário um fator de segurança adicional de 30 %, o que resultou num intervalo de segurança de 28 dias. Além disso, como o produto pode ser usado em ovelhas adultas, e as ovelhas adultas requerem tratamento com volumes de injeção maiores, foi teoricamente calculado que o prolongamento do intervalo de segurança por mais cinco dias (ou seja, 33 dias no total) contemplaria o aumento de volume necessário para tratar ovelhas até 50 kg de peso, até um volume máximo de 2,5 ml. Contudo, a velocidade de absorção a partir do local da injeção depende de um conjunto complexo de fatores e, sem dados sobre resíduos específicos, a influência do aumento do volume da injeção/local de injeção na velocidade de absorção é difícil de quantificar.

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

Importa referir que está atualmente estabelecido um intervalo de segurança de 42 dias para a carne e as vísceras para vários dos medicamentos abrangidos por este procedimento de consulta. O Comité considerou que a harmonização do intervalo de segurança para 49 dos medicamentos abrangidos por este procedimento de consulta, para um intervalo de segurança de 42 dias para a carne e as vísceras de ovinos, seria uma abordagem conservadora para garantir a segurança dos consumidores (ou seja, para assegurar que os resíduos no local da injeção ficariam abaixo do LMR estabelecido para a carne tratada com tilosina (100 µg/kg)), já que o intervalo de segurança de 42 dias poderia contemplar um decréscimo na taxa de libertação de mais de 250 % e assegurar a segurança dos consumidores se o volume de injeção fosse limitado a 2,5 ml por local de injeção. Contudo, para ovinos acima dos 50 kg, o CVMP recomenda que a dose seja dividida em dois locais de injeção (volume máximo de injeção por local de injeção de 2,5 ml).

Relativamente ao estabelecimento de um intervalo de segurança para leite de ovinos, não foram submetidos estudos confidenciais de depleção de resíduos em ovelhas. Contudo, foram disponibilizados ao CVMP^{9,10} dois estudos disponíveis para o público. Destes dois estudos publicados, um não continha dados que pudessem ser usados no âmbito deste procedimento de consulta. O outro estudo disponível para o público mostrou que os resíduos no leite de ovinos estavam abaixo do LMR estabelecido para a tilosina no leite de bovinos (50 µg/kg) 36 horas após a última administração, não tendo sido detetados 48 horas após a administração da última dose do tratamento.

Contudo, o leite de ovinos é considerado um produto alimentar menor e o intervalo de segurança para o leite de ovinos pode ser extrapolado a partir do intervalo de segurança para o leite de bovinos, de acordo com a norma orientadora do CVMP relativa à segurança e requisitos de dados de resíduos para medicamentos veterinários destinados a usos menores ou espécies menores (MUMS)/mercado limitado (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). O medicamento de referência Tylan 200 tem um intervalo de segurança para o leite de ovinos de 108 horas, que é o mesmo intervalo de segurança para o leite de bovinos na maioria dos Estados-Membros para o mesmo medicamento. Consequentemente, o CVMP propõe harmonizar o intervalo de segurança para o leite dos produtos em análise para 108 horas seguindo a abordagem descrita na norma acima mencionada.

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 apresentados sob a forma de solução injetável para administração intramuscular em ovinos, bem como os intervalos de segurança recomendados para a carne, as vísceras e o leite derivados de ovinos tratados.

Avaliação dos benefícios

Apesar de a eficácia dos medicamentos em ovinos não ter sido especificamente avaliada no âmbito deste procedimento de consulta, os medicamentos em avaliação são considerados eficazes no tratamento e prevenção de infestações, que incluem infeções respiratórias causadas por micro-organismos Gram-positivos e mastite causada por micro-organismos Gram-positivos.

⁹ Nagy, J., Popelka, P., Sokol, J., Turek, P., & Neuschl, J. (2001). The excretion of tylosin residues in ewes milk after its experimental administration. *Folia Veterinaria (Slovak Republic)*.

¹⁰ Al-Wabel, N. A. (2008). The pharmacokinetics and milk residual behaviour of tylosin in lactating Najdi ewes. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 9(2), 138-143

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 quanto à duração dos intervalos de segurança autorizados para os ovinos (carne, vísceras e leite) que, no que diz respeito a 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, de vísceras e do leite de ovinos tratados com os medicamentos em causa.

Com base num estudo confidencial de depleção de resíduos em tecidos de ovinos, foi possível deduzir um intervalo de segurança para a carne e as vísceras de ovinos de 42 dias para 49 dos medicamentos em apreço. Foi efetuada uma extrapolação dos dados com base na composição dos excipientes dos produtos em apreço.

Para o leite de ovelha, os dados da literatura mostraram que a depleção de resíduos de tilosina no leite de ovelha é mais rápida do que no leite de vaca. De acordo com a norma orientadora do CVMP relativa aos requisitos de segurança e dados sobre resíduos para medicamentos veterinários destinados a usos menores ou espécies menores (MUMS)/mercado limitado (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), foi estabelecido como intervalo de segurança para o leite de ovinos o mesmo intervalo de segurança para o leite de bovinos de 108 horas.

Para o medicamento que contém o excipiente polietilenoglicol 400 (Tilocen, titular da autorização de introdução no mercado: A. Nikolakopoulos S.A), não estão disponíveis dados de depleção de resíduos adequados para estabelecer um intervalo de segurança para a carne, as vísceras e o leite de ovinos.

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 tilosina nos tecidos comestíveis de ovinos. 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 49 medicamentos contendo álcool benzílico e propilenoglicol, as diferenças de concentração não resultam em diferentes velocidades de absorção a partir do local da injeção. Contudo, uma vez que o local da injeção é o tecido determinante do intervalo de segurança, para o medicamento contendo polietilenoglicol 400 (Tilocen, titular da autorização de introdução no mercado: A. Nikolakopoulos S.A), e tendo em conta o efeito deste excipiente na viscosidade do produto, não pode ser excluída uma diferente velocidade de absorção de resíduos a partir do local da injeção. Como tal, a extrapolação não é aplicável.

Um dos titulares da autorização de introdução no mercado envolvidos no procedimento disponibilizou um estudo de depleção de resíduos realizado em conformidade com as BPL e, embora tenham sido identificadas algumas lacunas no desenho do estudo, os dados permitiram a recomendação de um intervalo de segurança de 42 dias para a carne e as vísceras de 49 dos 50 medicamentos em apreço, ou seja, medicamentos com 50 mg/ml e 200 mg/ml de tilosina sob a forma de solução injetável para administração intramuscular em ovinos, contendo álcool benzílico e propilenoglicol como excipientes.

Os dados da literatura publicada indicam que a depleção de resíduos no leite de ovelha é mais rápida do que no leite de vaca. O leite de ovinos é considerado um produto alimentar menor e, de acordo com a norma orientadora do CVMP relativa à segurança e requisitos de dados de resíduos para medicamentos veterinários destinados a usos menores ou espécies menores (MUMS)/mercado limitado (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1), pode ser feita uma extrapolação do leite de vaca para o leite de

ovelha. Seguindo esta abordagem, pode ser estabelecido um intervalo de segurança para o leite de ovinos de 108 horas.

O CVMP considerou a medida adicional de mitigação do risco de limitar o volume máximo de injeção a 2,5 ml para ovelhas com peso corporal igual ou inferior a 50 kg. Para ovelhas com peso corporal superior a 50 kg, o CVMP recomenda que a dose seja dividida em dois locais de injeção.

Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco

Tendo considerado os fundamentos para a consulta e os dados disponíveis, o CVMP concluiu que para 49 dos 50 medicamentos (os que contêm álcool benzílico e propilenoglicol como excipientes), o intervalo de segurança para a carne e as vísceras provenientes de ovelhas tratadas deve ser alterado para 42 dias, e o intervalo de segurança para o leite proveniente de ovelhas tratadas deve ser alterado para 108 horas para garantir a segurança dos consumidores.

Para estes 49 medicamentos veterinários em apreço, a relação benefício-risco global foi considerada positiva, sob reserva das alterações recomendadas na informação do medicamento (ver Anexo III).

Para o medicamento Tilocen (titular da autorização de introdução no mercado: A. Nikolakopoulos S.A) contendo tilosina apresentado sob a forma de solução injetável para utilização na espécie-alvo ovinos, e contendo polietilenoglicol 400, não foram encontrados dados disponíveis que pudessem ser usados para determinar intervalos de segurança adequados que permitissem assegurar que, 42 dias após o tratamento, os resíduos estão abaixo do LMR estabelecido para a tilosina em ovinos.

Por conseguinte, o Comité considera que a relação benefício-risco para o medicamento veterinário Tilocen (titular da autorização de introdução no mercado: A. Nikolakopoulos S.A) contendo tilosina apresentado sob a forma de solução injetável para utilização para administração na espécie-alvo ovinos, e contendo polietilenoglicol 400 não é favorável, na ausência de dados adequados de depleção de resíduos em ovinos que justifiquem um intervalo de segurança de 42 dias para a carne e as vísceras de ovinos e de 108 horas para o leite de ovinos. Consequentemente, o Comité recomenda uma alteração das autorizações de introdução no mercado existentes para este medicamento a fim de retirar qualquer referência à espécie-alvo ovinos.

Fundamentos para a alteração dos Resumos das Características do Medicamento, da Rotulagem e dos Folhetos Informativos

Considerando o seguinte:

- Com base nos dados fornecidos, a formulação de 49 dos medicamentos em apreço é muito semelhante. Para estes 49 medicamentos, os excipientes mencionados são o álcool benzílico e o propilenoglicol, além de baixas concentrações de diferentes reguladores de pH. Foi considerado que as diferentes concentrações de álcool benzílico e propilenoglicol e de reguladores de pH não tinham impacto na absorção de resíduos a partir do local da injeção. Apenas num dos medicamentos em apreço (Tilocen, titular da autorização de introdução no mercado: A. Nikolakopoulos S.A), é usado o solvente polietilenoglicol 400 em vez de propilenoglicol. Dado que as viscosidades do propilenoglicol e do polietilenoglicol 400 são diferentes, não pode ser excluído um impacto significativo na absorção e depleção de resíduos no local da injeção, e consequentemente nos intervalos de segurança.
- Foi disponibilizado um estudo de depleção de resíduos em conformidade com as BPL conduzido com tilosina solução injetável administrada por via intramuscular em ovinos, a partir do qual foi possível estabelecer um intervalo de segurança para a carne e as vísceras de ovinos tratados para

49 medicamentos em apreço, ou seja, os medicamentos contendo os excipientes álcool benzílico e propilenoglicol. Esse intervalo de segurança foi considerado adequado e seguro para os consumidores desde que o volume de injeção fosse limitado.

- Não foi disponibilizado nenhum estudo de depleção de resíduos adequado cujos resultados pudessem ser extrapolados para o medicamento em apreço Tilocen (titular da autorização de introdução no mercado: A. Nikolakopoulos S.A) contendo tilosina apresentado sob a forma solução injetável para administração na espécie-alvo ovinos, e contendo polietilenoglicol 400 como excipiente.
- O leite de ovinos é um produto alimentar menor e o intervalo de segurança para o leite de ovelha pode ser extrapolado a partir do intervalo de segurança para o leite de vaca. Além disso, os dados disponíveis para o público mostraram que os resíduos no leite de ovelha sofrem uma depleção mais rápida do que no leite de vaca, não sendo detetados 48 horas após a última dose de tratamento.
- Com base nos dados disponíveis, o CVMP considerou que os intervalos de segurança para a carne, as vísceras e o leite derivados de ovinos tratados devem ser alterados a fim de garantir a segurança dos consumidores para todos os medicamentos para uso veterinário em apreço, tal como referido no Anexo I, exceto para Tilocen (titular da Autorização de Introdução no Mercado: A. Nikolakopoulos S.A);
- Com base nos dados disponíveis, o CVMP considerou que não podem ser estabelecidos intervalos de segurança para a carne, as vísceras e o leite derivados de ovinos tratados com Tilocen (titular da Autorização de Introdução no Mercado: A. Nikolakopoulos S.A), como referido no Anexo I.

O CVMP recomendou alterações aos termos das autorizações de introdução no mercado relativas aos medicamentos veterinários contendo tilosina apresentados sob a forma de solução injetável para administração intramuscular em ovinos a fim de 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 Tilocen, indicado no Anexo I (titular da Autorização de Introdução no Mercado: Nikolakopoulos S.A)

Todas as referências à espécie-alvo ovinos devem ser eliminadas do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo.

B. Para todos os outros medicamentos indicados no Anexo I

Resumo das Características do Medicamento

4.9 Posologia e via de administração

Para ovinos com peso corporal superior a 50 kg, a injeção deve ser dividida por dois locais de injeção (volume máximo de injeção por local de injeção de 2,5 ml).

4.11 Intervalo(s) de segurança

Ovinos:

Carne e vísceras: 42 dias.

Leite: 108 horas

Rotulagem

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Ovinos:

Carne e vísceras: 42 dias.

Leite: 108 horas

Folheto Informativo

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

Para ovinos com peso corporal superior a 50 kg, a injeção deve ser dividida por dois locais de injeção (volume máximo de injeção por local de injeção de 2,5 ml).

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Ovinos:

Carne e vísceras: 42 dias.

Leite: 108 horas