

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, formele farmaceutice, concentrațiile medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, căile de administrare, solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din statele membre

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Austria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Viței Ovine Caprine Porcine Câini	i.m.
Belgia	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.
Belgia	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
Bulgaria	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Croația	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Cipru	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Danemarca	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Danemarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Danemarca	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
Estonia	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Finlanda	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Franța	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Franța	HUVEPHARMA Uitbreedingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Franța	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
Franța	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Franța	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Germania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Germania	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Germania	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
Germania	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.
Grecia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Ungaria	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Ungaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Ungaria	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
Irlanda	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.
Irlanda	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Irlanda	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.
Italia	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine Câini	i.m.
Italia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Italia	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.
Italia	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Letonia	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
Țările de Jos	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Polonia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Polonia	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.
Polonia	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
Portugalia	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Portugalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Portugalia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Portugalia	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda R. Cesário Verde, 5 - piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 Queijas Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.
România	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
România	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.
Republica Slovacă	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Republica Slovacă	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.
Slovenia	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Spania	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
Spania	VETOQUINOL ESPECIALIDADES VETERINARIAS, S.A. A. Fuencarral Alcobendas km 15 700 Edificio Europa I Portal 3 2º5 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	TYLUCIL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Spania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Spania	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Ovine Caprine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Suedia	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)
Regatul Unit	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.

Statul membru al UE/SEE	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Forma farmaceutică	Concentrația	Speciile de animale	Calea de administrare
Regatul Unit	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m.
Regatul Unit	Vetoquinol UK Ltd Vetoquinol House Great Slade Buckingham Industrial Park Buckingham MK18 1PA United Kingdom	Tylucyl 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tilozină	Soluție injectabilă	200,000 IU/ml	Bovine Porcine	i.m. i.v. lentă (bovine)

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele de uz veterinar care conțin tilozină, care sunt administrate parenteral și sunt destinate tratamentului mastitei bovine cauzate de *Mycoplasma* spp. (vezi Anexa I)

1. Introducere

Tilozina este un antibiotic macrolid produs de *Streptomyces fradiae*. Este activ în special împotriva bacteriilor gram-pozitive și a micoplasmelor. Nu are efect împotriva *Enterobacteriaceae*. Tilozina și sărurile sale fosfat și tartrat se utilizează în medicina veterinară pentru tratamentul afecțiunilor cauzate de organisme sensibile. Poate fi administrată pe cale orală sau parenterală. Macrolidele sunt clasificate ca antimicrobiene extrem de importante atât în medicina umană, cât și în cea veterinară, însă tilozina nu se utilizează în medicina umană.

Finlanda a observat că există medicamente de uz veterinar care conțin tilozină, care sunt administrate parenteral și sunt destinate tratamentului mastitei bovine cauzate de *Mycoplasma* spp. (sau *Mycoplasma bovis*) și care sunt în prezent autorizate sau în curs de autorizare în Uniunea Europeană.

Mastita cauzată de *M. bovis* diferă sub mai multe aspecte de infecțiile cauzate de majoritatea celor mai obișnuiți agenți patogeni ai mastitei (de ex. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Deseori, este afectată mai mult de o glandă mamară și are loc o reducere semnificativă a producției de lapte. Agentul patogen este foarte contagios și provoacă pierderi economice semnificative.

Finlanda a observat că în literatura științifică actuală nu există nicio susținere pentru indicația „mastită bovină cauzată de *Mycoplasma bovis*”, ci dimpotrivă se afirmă că nu există opțiuni de tratament antimicrobian pentru mastita cauzată de micoplasme.

Finlanda a considerat că tratamentul inefficient al mastitei cauzate de micoplasme cu tilozină reprezintă un motiv serios de îngrijorare pentru sănătatea animală și umană, întrucât întârzie diagnosticul corect, permite răspândirea agentului patogen la alte bovine, împiedică măsurile de control eficiente/prudente și crește riscul pentru dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene din cauza utilizării inutile a medicamentelor antimicrobiene.

Prin urmare, la 22 iunie 2016, Finlanda a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru medicamentele de uz veterinar care conțin tilozină, care sunt administrate parenteral și sunt destinate tratamentului mastitei bovine cauzate de *Mycoplasma* spp. Comitetul pentru medicamente de uz veterinar (CVMP) a fost solicitat să analizeze datele disponibile și informațiile științifice actuale și să emită un aviz prin care să menționeze dacă indicația „mastită bovină cauzată de *Mycoplasma* spp.” trebuie aprobată, menținută, modificată sau eliminată din informațiile referitoare la produsele menționate.

2. Discutarea datelor disponibile

Utilizarea tilozinei ca medicament de uz veterinar a fost dezbătută în documentul de reflecție al CVMP referitor la utilizarea macrolidelor, lincosamidelor și streptograminelor (MLS) la animalele de la care se obțin produse alimentare în Uniunea Europeană: dezvoltarea rezistenței și impactul asupra sănătății umane și animale (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Comitetul a concluzionat că ar fi de preferat ca indicațiile de utilizare să fie restrânse la cele a căror eficacitate a fost demonstrată, iar indicațiile generale fără o bază clinică solidă ar trebui evitate. În cazul produselor vechi pentru care există puține

¹ CVMP reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

date, indicațiile ar trebui verificate și revizuite, atunci când este necesar, pe baza informațiilor științifice actuale.

În cadrul acestei proceduri, niciunul dintre solicitanții/deținătorii autorizației de punere pe piață nu au furnizat date care să susțină utilizarea tilozinei administrate parenteral în tratamentul mastitei bovine cauzate de *Mycoplasma* spp. Deținătorul autorizației de punere pe piață pentru medicamentul de referință „Tylan 200 mg/ml”, Elanco Animal Health, a confirmat motivele de îngrijorare și a concluzionat că există o lipsă a datelor pre-clinice și clinice de încredere care să susțină respectiva indicație. Din acest motiv, deținătorul autorizației de punere pe piață a sugerat eliminarea *Mycoplasma* spp. din indicațiile pentru mastita bovină pentru produsele injectabile cu tilozină vizate în Uniunea Europeană.

Mycoplasma spp. cauzează o varietate de infecții incluzând boală respiratorie, otită medie, artrită și mastită la bovinele din întreaga lume. Agentul patogen principal în cadrul genului este *Mycoplasma bovis*, care a fost izolat prima dată din mastita bovină în SUA în anii 1960. De atunci, acesta s-a răspândit în întreaga lume și este cunoscut pentru provocarea unor pierderi economice semnificative în cirezile afectate.

Mastita cauzată de *M. bovis* diferă sub mai multe aspecte de infecțiile cauzate de majoritatea celor mai obișnuiți agenți patogeni ai mastitei (de ex. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). *M. bovis* este un agent patogen foarte contagios al ugerului, care, în mod obișnuit, provoacă infectarea mai multor glande mamare, deoarece este capabil de diseminare hematologică. Semnele clinice variază, dar reducerea laptelui este de obicei semnificativă. Bovinele infectate pot rămâne normale din punct de vedere extern, cu puține semne clinice, chiar în cazurile severe. Laptele afectat poate părea normal, dar poate fi și purulent și/sau să prezinte secreții anormale și decolorate. Pe lângă răspândirea la alte glande mamare, este posibilă și răspândirea hematologică a micoplasmelor în alte părți ale corpului, de ex. articulații, tractul respirator și urechi. De asemenea, micoplasmele se răspândesc rapid prin laptele infectat sau echipamentele de muls; astfel, mastita nedetectată sau tratată ineficient a unei bovine poate cauza infecții multiple la animale de diferite vârste.

Micoplasmele nu cresc în medii convenționale; acest lucru împiedică diagnosticul. Sunt necesare medii și atmosferă specială, iar perioada de incubare este lungă (7-10 zile). Din aceleași motive, testarea sensibilității *Mycoplasma* spp. este dificilă. În momentul în care tilozina a fost autorizată pentru prima dată pentru uzul veterinar nu exista o metodologie acceptată internațional pentru testarea sensibilității și nu există nici în prezent.

Tehnologiile actuale, cum ar fi reacția de polimerizare în lanț (PCR), au permis o identificare semnificativ mai rapidă a *M. bovis*. Timpul de testare a fost redus la ore spre deosebire de aproape două săptămâni necesare pentru cultura convențională. Examinarea laptelui vrac din rezervoare poate fi utilizată pentru detectarea infecției din cireadă, iar prin prelevarea de eșantioane combinate și/sau individuale pot fi depistate animalele purtătoare și infecțiile noi.

În ciuda tehnologiilor de diagnostic îmbunătățite, provocarea majoră în diagnosticul mastitei cauzate de micoplasme (și în evaluarea succesului tratamentului antimicrobian) rămâne faptul că agentul patogen se poate elimina intermitent în laptele vacilor infectate.

În 1977, Jasper ² a descris dispariția naturală a bolii ca imprevizibilă și a recunoscut riscul de eliminare intermitentă a agentului patogen la bovine. De atunci, aceste constatări au fost verificate. În studiul efectuat de Biddle *et al.*, 2003³, probele de lapte de la 10 vaci de lapte infectate cu *Mycoplasma* spp. au fost colectate zilnic, timp de 28 de zile, și aplicate direct în agar cu micoplasme pentru

² Jasper 1977. *Mycoplasma* and mycoplasma mastitis; JAVMA 1977 Vol. 170 No.10: 1167-1171

³ Biddle MK, Fox LK, Hancock D 2003. Patterns of mycoplasma shedding in the milk of dairy cows with intramammary mycoplasma infection. J Am Vet Med Association 2003, 223 (8) 1163-1166

evaluarea tiparului de eliminare. 29% din probele compozite (81/280) și 43% din probele de lapte de la glandele mamare (433/1008) nu au determinat creșterea micoplasmelor. Autorii au concluzionat că riscul de diagnostic eronat este mai mare dacă nu sunt testate probe multiple de lapte. În trecut, un rezultat negativ al culturii după tratament ar fi putut fi interpretat în mod fals ca vindecare bacteriologică, dar în prezent este cunoscut ca fiind o caracteristică a infecției.

De asemenea, Jasper a fost primul care a pus sub semnul întrebării eficacitatea antimicrobienele în tratamentul mastitei cauzate de micoplasme. El a raportat testarea unor antimicrobiene diferite, inclusiv tilozina. Detaliile experimentelor de tratament sunt insuficiente, dar în general el a descris rezultatele ca nesatisfăcătoare. Procentul bovinelor identificate pozitive pentru *M. bovis* după 5 zile de tratament cu tilozină (3g/bovină/zi i.m.) a fost unul ridicat, de 53% (8/15) (Jasper (1977)). Doza de 3 g/bovină/zi se încadrează în intervalul de dozare autorizat pe larg în Europa, de 4-10 mg/kg/zi i.m.

O cercetare minuțioasă a literaturii de specialitate pentru identificarea unor date noi referitoare la eficacitatea tilozinei în tratamentul mastitei cauzate de micoplasme nu a descoperit niciun studiu original. În schimb, au fost publicate numeroase recenzii referitoare la mastita cauzată de micoplasme (Pfützner și Sachse (1996)⁴, Nicholas și Ayling (2003)⁵, Gonzalez și Wilson (2003)⁶, Maunsell *et al.* (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas *et al.* (2016)⁹). Punctul de vedere comun tuturor acestor recenzii este acela că mastita cauzată de micoplasme nu este tratabilă sau nu răspunde la tratamentul antimicrobian și că identificarea rapidă a animalelor infectate este esențială pentru a împiedica răspândirea agentului patogen în cireadă.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

Scopul procedurii de sesizare a fost evaluarea datelor disponibile și a informațiilor științifice actuale referitoare la eficacitatea formulărilor autorizate de tilozină administrate parenteral pentru tratamentul mastitei bovine cauzate de *Mycoplasma* spp.

Evaluarea beneficiului

Nu au fost furnizate niciun fel de date pre-clinice sau clinice pentru susținerea indicației de către solicitanții/deținătorii autorizației de punere pe piață și nu au fost identificate beneficii ale utilizării tilozinei în tratamentul mastitei cauzate de *Mycoplasma* spp. Aceste medicamente de uz veterinar sunt indicate și pentru tratamentul mai multor alte afecțiuni, incluzând infecțiile respiratorii și gastrointestinale, dar aceste indicații nu intră sub incidența acestei proceduri de sesizare.

Evaluarea riscurilor

Tilozina face parte din grupul macrolidelor, care au fost clasificate ca antimicrobiene extrem de importante în medicina veterinară și cea umană. Este un fapt general acceptat acela că utilizarea antimicrobienele crește riscul rezistenței la antimicrobiene și, din acest motiv, pentru a reduce la minim riscul de transmitere al acestor rezistențe la public și la animale, trebuie atent evitată orice utilizare inutilă.

⁴ Pfützner H. and Sachse K. 1996. *Mycoplasma bovis* as an agent of mastitis, pneumonia, arthritis and genital disorders in cattle. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 1996, 15(4), 1477-1494

⁵ Nicholas RAJ and Ayling R 2003. *Mycoplasma bovis*: disease, diagnosis and control; Res. Vet. Sci. 2003: 74: 105-112

⁶ Gonzalez RN and Wilson DJ 2003. *Mycoplasma mastitis* in dairy herds; Vet Clin North Am Food Anim Pract 2003: 19(1):199-221

⁷ Maunsell FP, Woolums AR, Francoz D, Rosenbuch RF, Step DL, Wilson DJ, Janzen ED 2011. ACVIM Consensus Statement: *Mycoplasma bovis* infections in cattle; J Vet Intern Med; 2011: 25:772-783

⁸ Fox LK 2012. *Mycoplasma mastitis*: causes, transmission and control. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2012; 28: 225-37

⁹ Nicholas RAJ, Fox LK, Lysnyansky I 2016. *Mycoplasma mastitis* in cattle: To cull or not to cull. A review. Vet Journal 2016 (2016) 142-147

M. bovis este un agent patogen al ugerului foarte contagios, care se răspândește ușor. Acesta reprezintă o problemă majoră pentru producția de lapte și bunăstarea animalelor din cirezile afectate și provoacă pierderi economice semnificative. În afară de mastită, *Mycoplasma* spp. provoacă infecții respiratorii, artrită și otită (medie) la bovinele tinere și adulte. Tratamentul ineficient cu tilozină al mastitei cauzate de *Mycoplasma* spp. întârzie diagnosticul corect, împiedică măsurile eficiente de control și permite răspândirea agentului patogen la alte animale din cireadă, punând astfel în pericol sănătatea și bunăstarea animalelor și crescând nevoia de tratament antimicrobian și dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene.

Monitorizarea lipsei de eficacitate face parte din sistemul de farmacovigilență veterinară. Cu toate acestea, este dificilă, dacă nu imposibilă, evaluarea nivelului real al lipsei de eficacitate a tratamentului cu tilozină pentru „mastita bovină cauzată de *Mycoplasma* spp.” doar pe baza datelor de farmacovigilență, deoarece este foarte probabil ca aceste reacții adverse la antimicrobiene să fie raportate foarte rar.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Comitetul a considerat că toate referințele la indicațiile „mastită bovină cauzată de *Mycoplasma* spp.” sau „mastită bovină cauzată de *Mycoplasma bovis*” trebuie șterse din informațiile referitoare la produs pentru medicamentele de uz veterinar care conțin tilozină și sunt administrate parenteral.

Deoarece indicațiile menționate mai sus au fost incluse în informațiile referitoare la produs pentru aceste medicamente de uz veterinar timp de mulți ani, Comitetul a considerat că trebuie furnizată informația referitoare la eliminarea indicației, astfel că următoarea frază de avertizare trebuie adăugată la informațiile referitoare la produs: „Datele de eficacitate nu susțin utilizarea tilozinei pentru tratamentul mastitei bovine cauzate de *Mycoplasma* spp.”.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

Pe baza informațiilor disponibile, Comitetul a considerat că tratamentul mastitei bovine cauzate de *Mycoplasma* spp. cu medicamente de uz veterinar care conțin tilozină și sunt administrate parenteral nu este eficient. În plus, Comitetul a concluzionat că tratamentul antimicrobian ineficient cu tilozină întârzie diagnosticul corect, împiedică măsurile eficiente de control și permite răspândirea agentului patogen, punând astfel în pericol sănătatea și bunăstarea animalelor, cauzând pierderi economice semnificative și riscul de utilizare crescută a antimicrobienelelor și de rezistență față de acestea.

*În cazul în care indicațiile „mastită bovină cauzată de *Mycoplasma* spp.” sau „mastită bovină cauzată de *Mycoplasma bovis*” sunt șterse din informațiile referitoare la produsele cu tilozină administrate parenteral, Comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc al acestor produse poate fi considerat în continuare pozitiv.*

Motive pentru modificarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât

- în absența datelor pre-clinice sau clinice și în lumina informațiilor științifice actuale, CVMP a considerat că tratamentul mastitei bovine cauzate de *Mycoplasma* spp. cu medicamente de uz veterinar care conțin tilozină și sunt administrate parenteral nu este eficient;
- CVMP a considerat că tratamentul ineficient cu tilozină al mastitei cauzate de *Mycoplasma* spp. întârzie diagnosticul corect, împiedică măsurile eficiente de control și permite răspândirea agentului patogen, punând astfel în pericol sănătatea și bunăstarea animalelor, cauzând pierderi economice semnificative și crescând riscul de rezistență la antimicrobiene din cauza nevoii crescute de tratament antimicrobian. Din aceste motive, CVMP a concluzionat că indicațiile „mastită bovină

cauzată de *Mycoplasma* spp." sau „mastită bovină cauzată de *Mycoplasma bovis*" nu mai pot fi menținute,

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele de uz veterinar care conțin tilozină care sunt administrate parenteral și sunt destinate tratamentului mastitei bovine cauzate de *Mycoplasma* spp. (vezi Anexa I) în vederea modificării Rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului în conformitate cu modificările recomandate pentru informațiile referitoare la produs stabilite în Anexa III. De asemenea, această indicație nu trebuie aprobată pentru cererile de autorizație de punere pe piață în așteptare (vezi Anexa I).

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.2 Indicație (indicații) de utilizare

Ștergeți, unde este cazul, indicația „mastită bovină cauzată de *Mycoplasma* spp.”. De asemenea, indicația trebuie ștearsă în cazurile în care indicația pentru un anumit produs menționează agentul patogen pentru mastită ca fiind *Mycoplasma bovis*.

[Adăugați la toate produsele:](#)

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Datele de eficacitate nu susțin utilizarea tilozinei pentru tratamentul mastitei bovine cauzate de *Mycoplasma* spp.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Ștergeți, unde este cazul, orice recomandare de dozare specifică în legătură cu „mastita bovină cauzată de *Mycoplasma* spp.”. De asemenea, trebuie ștearsă instrucțiunea de dozare în cazurile în care indicația pentru un anumit produs menționează agentul patogen pentru mastită ca fiind *Mycoplasma bovis*.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Ștergeți, unde este cazul, orice referințe la „mastita bovină cauzată de *Mycoplasma* spp. sau *Mycoplasma bovis*”.

Etichetare:

Ștergeți, unde este cazul, orice referințe la „mastita bovină cauzată de *Mycoplasma* spp. sau *Mycoplasma bovis*”.

Prospect:

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Ștergeți, unde este cazul, indicația „mastită bovină cauzată de *Mycoplasma* spp.”. De asemenea, indicația trebuie ștearsă în cazurile în care indicația pentru un anumit produs menționează agentul patogen pentru mastită ca fiind *Mycoplasma bovis*.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Ștergeți, unde este cazul, orice recomandare de dozare specifică în legătură cu „mastita bovină cauzată de *Mycoplasma* spp.”. De asemenea, trebuie ștearsă instrucțiunea de dozare în cazurile în care indicația pentru un anumit produs menționează agentul patogen pentru mastită ca fiind *Mycoplasma bovis*.

[Adăugați la toate produsele:](#)

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Datele de eficacitate nu susțin utilizarea tilozinei pentru tratamentul mastitei bovine cauzate de *Mycoplasma* spp.