

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

C/ Campezo, 1
Edificio 8
28022 - Madrid
España

PROCEDIMIENTO NACIONAL

INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICAMENTE DISPONIBLE PARA UN MEDICAMENTO VETERINARIO

TILOLAB 800.000 UI/G polvo para administración en agua de bebida o en leche



MÓDULO 1

RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite / Nº de RAEFAR	2021000064
Nombre, concentración y forma farmacéutica	TILOLAB 800.000 UI/g polvo para administración en agua de bebida o en leche
Solicitante	Labiana Life Sciences, S.A. c/ Venus, 26 08228 Terrassa (Barcelona) España
Sustancia activa	Tartrato de tilosina
Código ATCvet	QJ01FA90
Especies de destino	Pollos (pollos de engorde, pollos de reposición y gallinas ponedoras) Pavos (pavos de engorde y pavos reproductores) Porcino Bovino (terneros pre-rumiantes)
Indicaciones de uso	<p>Porcino: Tratamiento y metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por cepas de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> sensibles a la tilosina. Tratamiento y metafilaxis de la adenopatía intestinal porcina (ileítis) causada por cepas de <i>Lawsonia intracellularis</i>, sensibles a la tilosina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el rebaño antes del tratamiento metafiláctico.</p> <p>Aves</p> <p>- Pollos: Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad crónica respiratoria (CRD) causada por cepas de <i>Mycoplasma gallisepticum</i> y <i>M. synoviae</i> sensibles a la tilosina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la granja antes del tratamiento metafiláctico. Tratamiento de enteritis necrótica causada por cepas de <i>Clostridium perfringens</i> sensibles a la tilosina.</p> <p>- Pavos: Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad crónica respiratoria (CRD) causada por cepas de <i>Myco-</i></p>



plasma maleagris sensibles a la tilosina.
Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la granja antes del tratamiento metafiláctico.

Terneros pre-rumiantes:

Tratamiento y metafilaxis de la neumonía causada por cepas de *Mycoplasma bovis* y *Pasteurella multocida* sensibles a la tilosina.

Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el rebaño antes del tratamiento metafiláctico.

TILOLAB 800.000 UI/g polvo para administración en agua de bebida o en leche

2021000064

LABIANA LIFE SCIENCES, S.A.

Solicitud para procedimiento nacional

Fecha: 27/05/2022

Informe de evaluación públicamente disponible



MÓDULO 2

El resumen de características del producto o ficha técnica está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es/).



MÓDULO 3

INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICO

Bases legales de la solicitud original	Solicitud nacional de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.
Fecha del Comité de Medicamentos Veterinarios donde finalizó la evaluación del procedimiento nacional	6 de abril de 2022
Fecha de la autorización del medicamento de referencia autorizado en España (solamente genéricos)	31 de octubre de 2011
Estados miembros afectados	...

1. VISIÓN GENERAL CIENTÍFICA

Para informes de evaluación públicos durante la primera autorización en un registro:

El medicamento se fabrica y controla usando ensayos y métodos validados, los cuales garantizan la consistencia del medicamento liberado en la comercialización.

Se ha mostrado que el medicamento puede ser usado con seguridad en las especies de destino; las reacciones leves observadas se indican en la ficha técnica.

El medicamento es seguro para el usuario, para los consumidores de los productos alimenticios de los animales tratados y para el medio ambiente, cuando se utiliza como se recomienda. Las advertencias apropiadas y precauciones se indican en la ficha técnica.

La eficacia del medicamento se demostró de acuerdo a las afirmaciones hechas en la ficha técnica.

El análisis global beneficio/riesgo está a favor de la concesión de la autorización de comercialización.



2. ASPECTOS DE CALIDAD

A. Composición cualitativa y cuantitativa

El medicamento contiene 800.000 UI/g de tartrato de tilosina como sustancia activa y lactosa monohidrato y sílice coloidal anhidra como excipientes.

El envase y el sistema de cierre están constituidos por una bolsa termosellada compuesta de capas complejas de tereftalato de polietileno, aluminio y polietileno de baja densidad.

La elección de la formulación ha sido justificada.

El medicamento es una forma farmacéutica conocida y su desarrollo está adecuadamente descrito de acuerdo con las directrices europeas más relevantes.

B. Descripción del método de fabricación

El medicamento se ha fabricado en su totalidad de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación en un lugar de fabricación adecuadamente autorizado.

Los datos del proceso de validación del medicamento han sido presentados siguiendo las correspondientes directrices europeas.

C. Control de los Materiales de Partida

La sustancia activa es tartrato de tilosina, una sustancia conocida descrita en la Farmacopea Europea. La sustancia activa ha sido fabricada con arreglo a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran adecuadas para el control de la calidad de la misma. Los certificados de análisis demuestran que se cumplen las especificaciones indicadas.

Se ha proporcionado un certificado de idoneidad emitido por el EDQM y se ha demostrado satisfactoriamente el cumplimiento con la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de Agentes de Encefalopatía Espongiforme Animal a través de los medicamentos humanos y veterinarios.

D. Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación

No procede.

E. Pruebas de control del producto terminado



Las especificaciones del producto terminado controlan los parámetros más importantes de la forma farmacéutica. Los ensayos en las especificaciones, y sus límites, han sido justificados y se consideran apropiados para controlar la calidad del medicamento.

La validación de los métodos analíticos se considera satisfactoria.

Se ha presentado el análisis de los lotes del lugar de fabricación, demostrando su conformidad con las especificaciones.

F. Estudios de estabilidad

La sustancia activa se analizará inmediatamente antes de ser usada en la fabricación del medicamento para asegurar el cumplimiento de sus especificaciones.

Los datos de estabilidad del producto terminado están conformes con las directrices europeas en vigor, demostrando la estabilidad del medicamento cuando se conserva en las condiciones aprobadas.

La declaración de una estabilidad después de la apertura de 3 meses y de su reconstitución en agua de bebida de 24 horas está basada en la demostración de los correspondientes estudios de estabilidad. No así su estabilidad después de su reconstitución en leche ya que se propone 'uso inmediato'.

G. Otra información

No procede.



3 ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS

Como se trata de una solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio, y la bioequivalencia con el medicamento de referencia ha sido demostrada, no es necesario presentar resultados de las pruebas de inocuidad ni estudios de residuos.

Los aspectos de seguridad de este medicamento son idénticos a los del medicamento de referencia.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son las mismas que las del medicamento de referencia y se consideran adecuadas para garantizar la seguridad del medicamento para los usuarios, el medio ambiente y los consumidores.

A Estudios de Seguridad

Estudios farmacológicos

Al presentarse la solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008, y demostrarse la bioequivalencia con el medicamento de referencia, no es necesario presentar los resultados de las pruebas farmacológicas.

Estudios toxicológicos

Al presentarse la solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008, y demostrarse la bioequivalencia con el medicamento de referencia, no es necesario presentar los resultados de las pruebas toxicológicas.

Seguridad para el usuario

El solicitante ha presentado una evaluación de la seguridad para el usuario conforme a la directriz EMEA/CVMP/543/03-Rev1 que muestra que la exposición, peligros y riesgos del uso del medicamento serán similares a los del medicamento de referencia y no es necesario la adición de medidas de manejo del riesgo adicionales.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son adecuadas para garantizar la seguridad a los usuarios.

Evaluación del Riesgo Medioambiental

El solicitante presenta una evaluación del riesgo medioambiental en Fase I <y Fase II> conforme a las directrices CVMP/VICH.

Fase I

El solicitante presenta una evaluación del riesgo medioambiental en Fase I conforme a la directriz CVMP/VICH592/98-Final. Es necesario continuar la evaluación en Fase 2 ya que la evaluación de riesgo ambiental en Fase I mostró que el peor caso de PEC en suelo para bóvidos, cerdos y aves (PECsuelo inicial bóvidos = 3198,72 µg/kg; PECsuelo cerdos = 2172,22



$\mu\text{g/kg}$ y $\text{PEC}_{\text{suelo aves}} = 4878,26 \mu\text{g/kg}$) es mayor a $100 \mu\text{g/Kg}$ y no existen medidas de mitigación que reduzcan el valor de $\text{PEC}_{\text{suelo}}$.

Fase II

La Fase II se ha llevado a cabo según las directrices EMA/CVMP/VICH/790/03-FINAL, y EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev1. Los datos presentados se consideran completos y aceptables.

Propiedades físico-químicas			
Estudio	Guía	Resultado	Observaciones
Solubilidad en agua	OECD 105	5,84 g/l ($20^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$)	
Constante de disociación en agua pKa	OECD 112	pKa = 7.73 (25°C)	
Coeficiente de partición octanol-agua log Pow	OECD 117	Log Pow = 3	

Destino y comportamiento en el medio ambiente			
Adsorción/desorción en suelo	OECD 106	Refesol 01-A: $\text{Koc} = 244 \text{ cm}^3/\text{g}$ Refesol 02-A: $\text{Koc} = 3612.1 \text{ cm}^3/\text{g}$ Refesol 03-G: $\text{Koc} = 177.1 \text{ cm}^3/\text{g}$ Refesol 04-A: $\text{Koc} = 42.4 \text{ cm}^3/\text{g}$ Refesol 06-A: $\text{Koc} = 2901.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ Media geometrica $\text{Koc} = 453.6 \text{ cm}^3/\text{g}$	
Transformación aeróbica y anaeróbica en suelo	OECD 307	Refesol 01-A: DT50 soil, [SFO], [20°C] = 25.7 d Refesol 02-A: DT50 soil, [SFO], [20°C] = 66.1 d Refesol 03-G: DT50 soil, [SFO], [20°C] = 11.5 d Refesol 04-A: DT50 soil, [FOMC], [20°C] = 56.2 d Media geométrica (20°C): DT50 soil = 32.37 d Mineralización: 37.2 % (Refesol 01-A); 54.2% (Refesol 02-A); 68.9% (Refesol 03-G); 16% (Refesol 04-A). NERs (after ASE extraction): 7.7% (Refesol 01-A); 4% (Refesol 02-A); 10.4 % (Refesol 03-G); 7.9% (Refesol 04-A). Metabolitos relevantes: - TP(HPLC)_ D - m/z 948.59 - m/z 930,962	

Estudio	Guía	Parámetro toxicológico	Resultado	Observaciones*
Inhibición del crecimiento de cianobacterias	OECD 201	EC_{50}	EC_{50} (crecimiento) =	



<i>Anabaena flos-aquae</i>			115 µg/l (tilosina base)	
Inhibición del crecimiento de Algas y/o cyanobacterias, <i>Anabaena flos-aquae</i>	OECD 201	NOEC	21,4 µg/L (tilosina base)	Tier B
Inmovilización de <i>Daphnia</i> sp.	OECD 202	EC ₅₀	EC ₅₀ = 609400 µg/l (tilosina base)	
Toxicidad aguda Peces <i>Danio rerio</i>	OECD 203	LC ₅₀	LC ₅₀ = 924000 µg/l (tilosina base)	
Microorganismos del suelo: Ensayo de transformación de nitrógeno (28 días)	OECD 216	% efecto	< 25 % efecto con respecto al control	
Crecimiento de plantas terrestres	OECD 208	EC ₅₀ , EC ₁₀ o NOEC	EC ₅₀ (growth) = 18.8 mg tilosina base/kg ds NOEC (growth) = 12.7 mg tilosina base/kg ds EC ₁₀ (growth) = 5.1 mg tilosina base/kg ds	6 especies: (<i>Avena sativa</i> ; <i>Allium cepa</i> ; <i>Lactuca sativa</i> ; <i>Brassica alba</i> ; <i>Solanum lycopersicum</i> ; <i>Phaseolus aureus</i>)
Crecimiento de plantas terrestres	OECD 208	LLHC5	1.516 µg/kg	Tier B 8 especies: (<i>Avena sativa</i> ; <i>Allium cepa</i> ; <i>Lactuca sativa</i> ; <i>Brassica alba</i> ; <i>Solanum lycopersicum</i> ; <i>Phaseolus aureus</i> ; <i>Trifolium pratense</i> ; <i>Brassica napus</i>)
Reproducción en lombriz <i>Eisenia foetida</i>	OECD 222	EC ₁₀	EC ₁₀ (reproduction) = 71 mg tilosina base/kg ds	

Los valores en negrita dirigen la caracterización del riesgo.

Caracterización del riesgo

La concentración esperada en el medioambiente (PEC) para cada compartimento se calculó de acuerdo con las guías de evaluación de impacto medioambiental de medicamentos veterinarios



(Fase I – CVMP/VICH/392/98-FINAL y Fase II – CVMP/VICH/790/03-FINAL) así como con la guía de apoyo a las guías VICH GL6 y GL8 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Teniendo en cuenta los factores de seguridad (AF) indicados en las guías mencionadas, se calcularon las concentraciones previstas de no efecto (PNEC) y se compararon con los valores de PEC. Los cocientes de riesgo (RQ) obtenidos en cada compartimento ambiental fueron los siguientes:

Compartimento	PNEC	PEC	RQ
Aguas superficiales (tier A; cianobacterias)	1,15	50,05	43.52
Aguas superficiales (tier B; cianobacterias)	2,14	8,927	4,171
Aguas subterráneas		0.049	
Microorganismos del suelo: Transformación de nitrógeno en suelo	<25% diferencia en la transformación de nitrógeno	NA	NA
Suelo (tier A; plantas terrestres)	188	4876.26	25.948
Suelo (tier B; plantas terrestres)	1,27 1.516	4876.26 4876.26	3.841 3.281

La caracterización del riesgo resultó en valores de RQ por debajo de 1 para aguas profundas, aguas superficiales (peces e invertebrados acuáticos) y suelo (microorganismos de suelo y lombriz) indicando que el producto no supone un riesgo para estos compartimentos cuando se utiliza acorde a la ficha técnica.

La caracterización del riesgo resultó en valores de RQ por encima de 1 para aguas superficiales (cianobacterias), y suelo (plantas terrestres), indicando un riesgo para el medioambiente.

La siguiente información sobre los riesgos ambientales debe incluirse en la ficha técnica bajo el punto de “propiedades ambientales”: la tilosina es tóxica para plantas terrestres y cianobacterias.

Evaluación de sustancias PBT

Evaluación de sustancias PBT			
Parámetro	Resultado		Conclusion
Bioacumulación	BCF	Log Pow <4	no B
Persistencia	DT _{50, suelo, 12 °C}	140,4	P
Toxicidad	NOEC	>0.01	no T
Conclusión-PBT:	El medicamento no se considera ni PBT ni vPvB		

Información sobre el criterio de persistencia se ha incluido en el punto de “propiedades ambientales” de la ficha técnica.

B Estudio de los residuos

Estudios de residuos



Al presentarse la solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008, y demostrarse la bioequivalencia con el medicamento de referencia, no es necesario presentar los resultados de los estudios de depleción de los residuos.

LMRs

Según el Reglamento 37/2010 relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación Tilosina tiene fijados los siguientes LMR:

Sustancia activa	Residuo marcador	Especie animal	LMR	Tejidos diana
Tilosina	Tilosina A	Todas las especies productoras de alimentos	100 µg/kg 100 µg/kg 100 µg/kg 100 µg/kg 50 µg/kg 200 µg/kg	Músculo Grasa Hígado Riñón Leche Huevos

En cuanto a los excipientes:

Excipiente	Situación
Silica coloidal anhidra	Incluido en la tabla 1 del Anexo del Reglamento (UE) No 37/2010 – No requiere LMR. Aditivo alimentario E-551.
Lactosa monohidrato	Incluido en la lista de sustancias fuera del ámbito de aplicación.

Tiempos de espera

Se proponen los mismos tiempos de espera que los autorizados para el medicamento de referencia, ya que la bioequivalencia entre ambos ha quedado demostrada:

Bovino (terneros pre-rumiantes)

Carne: 21 días

Porcino:

Carne: 1 día

Pollos:

Carne: cero días

Huevos: cero días

Pavos:

Carne: 5 días



4 ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

Como se trata de una solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio, y la bioequivalencia con el medicamento de referencia ha sido demostrada, los estudios de eficacia no son necesarios. Las afirmaciones de eficacia para este medicamento son equivalentes a las del medicamento de referencia.

A Estudios preclínicos

Farmacología

Al presentarse la solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008, y demostrarse la bioequivalencia con el medicamento de referencia, no es necesario presentar los resultados de las pruebas farmacológicas.

Tolerancia en las especies de destino

Al presentarse la solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008, y demostrarse la bioequivalencia con el medicamento de referencia, no es necesario presentar los estudios de tolerancia en la especie de destino.

Aparición de resistencia

Al presentarse la solicitud de un medicamento genérico con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008, y demostrarse la bioequivalencia con el medicamento de referencia, no es necesario presentar documentación referente a la aparición de resistencia.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son adecuadas para garantizar la eficacia del medicamento cuando se usa tal como se indica.

B Estudios clínicos

Al presentarse la solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 7 del Real Decreto 1246/2008, y demostrarse la bioequivalencia con el medicamento de referencia, no es necesario presentar resultados de los ensayos clínicos



5. CONCLUSIÓN GLOBAL Y EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

La información presentada en el expediente demuestra que cuando el medicamento se utiliza de acuerdo con el Resumen de Características del Producto o Ficha Técnica, el perfil beneficio-riesgo para las especies de destino es favorable y la calidad y seguridad del medicamento para el ser humano y el medio ambiente es aceptable.

TILOLAB 800.000 UI/g polvo para administración en agua de bebida o en leche

2021000064

LABIANA LIFE SCIENCES, S.A.

Solicitud para procedimiento nacional

Fecha: 27/05/2022

Informe de evaluación públicamente disponible



MÓDULO 4

EVALUACIONES DESPUÉS DE LA AUTORIZACIÓN

La ficha técnica y el prospecto pueden ser actualizados para incluir nueva información sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario. La ficha técnica actualizada está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es/).

Esta sección contiene información sobre cambios significativos que han sido hechos después de la autorización los cuales son importantes para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento.

Ninguna.