

Příloha I

**Seznam názvů, lékových forem, léčivých látek, sil
veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat a držitelů
rozhodnutí o registraci v členských státech**

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat
Rakousko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels RAKOUSKO	Pulmotil G 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Rakousko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels RAKOUSKO	Pulmotil G 200 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Belgie	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 S Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIE	Pulmotil 40 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Belgie	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brüssel BELGIE	Pulmotil 100 VET Pre- mix	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Belgie	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brüssel BELGIE	Pulmotil 100 Granules	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat
Belgie	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brüssel BELGIE	Pulmotil 200 VET Pre- mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Kypr	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbigasse 8-10 1030 Wien RAKOUSKO	Pulmotil pre-mix 200 g/kg ,npóuivua via (papuaKoúxo ÇcooTpoçpii,Yia. xoipouç Kai kovíkAouc..	Tilmicosinum (ut phosphas)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Česká republika	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbigasse 8-10 1030 Wien RAKOUSKO	Pulmotil 200 mg/g premix pro medikaci krmiva	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Německo	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg NĚMECKO	Pulmotil G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Německo	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg NĚMECKO	Pulmotil G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Německo	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg NĚMECKO	Pulmotil G 20% AMV	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat
Dánsko	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DÁNSKO	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Dánsko	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DÁNSKO	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Dánsko	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DÁNSKO	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Řecko	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal HealthKolblgasse 8-10 1030 Wien RAKOUSKO	PULMOTIL 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Španělsko	ELANCO VALQUIMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ŠPANĚLSKO	PULMOTIL G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Španělsko	ELANCO VALQUIMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ŠPANĚLSKO	PULMOTIL G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat
Španělsko	ELANCO VALQUIMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ŠPANĚLSKO	PULMOTIL G 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Francie	LILLY Francie 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCIE	PULMOTIL TILMICOSINE 40 PORC-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Francie	QALIAN 34 Rue Jean Monnet Zi D'Etriche 49500 Serge FRANCIE	SANTAMIX TILMICOSINE 40 PORCINS - LAPINS	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Francie	SOGEVAL 200 Route de Mayenne Zi des Touches 53000 Laval FRANCIE	CONCENTRAT VO 08 TILMICOSINE PORCIN- LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Maďarsko	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolblgasse 8-10 1030 Wien RAKOUSKO	Pulmotil G 200 gyógypre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Ireland	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ	Pulmotil G40 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat
Ireland	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ	Pulmotil G100 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Ireland	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ	Pulmotil G200 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Itálie	ELI LILLY ITALIA SPA VIA GRAMSCI 731/733 - SESTO FIORENTINO - FI ITÁLIE	PULMOTIL G 200 PRE- MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Itálie	CÉVA VETEM SpA via Colleoni 15 20041 Agrate Brianza (MB) ITÁLIE	MICLOZAN 200 PRE-MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Nizozemsko	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten NIZOZEMSKO	PULMOTIL® G40 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat
Nizozemsko	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten NIZOZEMSKO	PULMOTIL® G100 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Nizozemsko	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten NIZOZEMSKO	PULMOTIL® G200 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Portugalsko	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 - 326 QUEIJAS PORTUGALSKO	Pulmotil G40 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Portugalsko	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 - 326 QUEIJAS PORTUGALSKO	Pulmotil G100 Pré- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Portugalsko	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 - 326 QUEIJAS PORTUGALSKO	Pulmotil G200 Pré- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Rumunsko	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolblgasse 8-10 1030 Wien RAKOUSKO	PULMOTIL 200g/kg pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat
Slovenská republika	Elli Lilly and Company Limited. Speke OperationsFIeming RoadSpeke Liverpool L24 9LN SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ	Pulmotil G 200 pre-mix ad us.vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Spojené království	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ	Pulmotil G100 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci
Spojené království	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ	Pulmotil G200 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosinu na kg premixu	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu
údajů o přípravku a označení na obalu**

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení všech premixu pro medikovaná krmiva obsahujících 40, 100 nebo 200 g tilmikosinu na kg premixu a podávaných králíkům (viz příloha I)

1. Úvod

Premixy pro medikaci krmiva obsahující 40 g, 100 g nebo 200 g tilmikosinu na kg premixu jsou veterinárními léčivými přípravky, které jsou indikovány u prasat k prevenci a léčbě respiračního onemocnění způsobeného bakteriemi *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* a dalšími organismy citlivými na tilmikosin. Tyto veterinární léčivé přípravky jsou dále indikovány u králíků k prevenci a léčbě respiračního onemocnění způsobeného bakteriemi *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* citlivými na tilmikosin.

Dne 8. dubna 2011 zahájila Evropská komise přezkum podle článku 35 směrnice 2001/82/ES, ve znění pozdějších předpisů, pro všechny premixy pro medikaci krmiva obsahující 40, 100 nebo 200 g tilmikosinu na kg premixu a podávané králíkům. Výbor CVMP byl požádán, aby vydal stanovisko ohledně doporučené dávky a přidaného množství v krmivu u premixů pro medikaci krmiva obsahujících 40, 100 nebo 200 g tilmikosinu na kg premixu a podávaných králíkům. Výbor byl dále požádán, aby doporučil, zda mají být registrace zachovány, pozměněny, pozastaveny či staženy.

Držitelé rozhodnutí o registraci byli požádáni, aby předložili následující:

1. Odůvodnění doporučené dávky a přidaného množství v krmivu a náležité podpůrné údaje pro premixy pro medikaci krmiva obsahující 40, 100 nebo 200 g tilmikosinu na kg premixu a podávané králíkům.
2. Pokyn výboru CVMP týkající se dalších požadavků na kvalitu přípravků určených k zapracování do krmiv pro zvířata (medikovaných premixů) (EMA/CVMP/080/95)*¹ uvádí, že denní dávka premixu s léčivou látkou musí být obsažena minimálně v polovině denní dávky krmiva léčených zvířat. U všech velikostí balení a u všech různých sil by mělo být potvrzeno, že tento požadavek byl splněn.
3. Jak je nastíněno v pokynu výboru CVMP (EMA/CVMP/080/95), mělo by být popsáno, jakým způsobem má být premix přimísen do krmiva. V literatuře o přípravku by mělo být poskytnuto náležité vysvětlení spolu s diskuzí, zda je toto doporučení v souladu s pokynem výboru CVMP (EMA/CVMP/080/95). Tato diskuze by měla být podpořena odpovídajícími údaji, tj. údaji potvrzujícími vhodné podmínky peletace a prokazujícími, že tyto podmínky neovlivňují dobu použitelnosti garantovanou u medikovaných krmiv (1 měsíc). Jestliže existující doporučení nebude považováno za dostatečné, měl by být předložen návrh revidovaného textu.

¹ Pokyn výboru CVMP týkající se dalších požadavků na kvalitu přípravků určených k zamíchání do krmiv (medikovaných premixu) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf

2. Diskuze týkající se dostupných údajů

Podpůrné údaje pro doporučenou dávku

Během předchozího postupu přezkoumání podle článku 34 směrnice 2001/82/ES (EMA/V/A/037)² vyhodnotil výbor CVMP účinnost tilmikosinu u králíků a dospěl k názoru, že bez ohledu na skutečnost, že terénní klinická studie s použitím určité dávky přípravku má jisté nedostatky, předklinické studie a údaje týkající se minimální inhibiční koncentrace (MIC) naznačují, že účinnou dávkou pro použití v krmivu k prevenci a léčbě respiračního onemocnění způsobeného bakteriemi *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* u králíků je 12,5 mg/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů. Výbor CVMP také vzal v úvahu, že králíci jsou minoritním druhem, u kterého se vyskytují specifické problémy s dostupností registrovaných veterinárních přípravků, a vzal v úvahu průběh používání a různá opatření nyní uvedená ve sjednoceném souhrnu údajů o přípravku (je doporučen odběr bakteriologických vzorků a testování citlivosti).

Perorální použití tilmikosinu u králíků v dávce 12,5 mg/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů ukázalo, že od druhého dne léčby se tilmikotin koncentruje v plicní tkáni, kde přesahuje 7krát plazmatickou koncentraci, a plicních alveolárních makrofázích, v nichž plazmatickou koncentraci přesahuje 400krát, přičemž vysoké koncentrace v plicních tkáních se udržují po celou dobu trvání léčby. Farmakokinetické parametry potvrzují účinnou dávku tilmikosinu. Této dávky by mělo být dosaženo správným smísením medikovaných premixů o různé koncentraci s krmivem.

Farmakokinetické/farmakodynamické studie a údaje týkající se MIC určené k podpoře použití přípravků u respiračních onemocnění u králíků v dávce 12,5 mg/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů (předložené dříve) byly uvedeny v odpovědích na seznam otázek výboru CVMP a jsou považovány za přijatelné.

Přidané množství

Držitelé rozhodnutí o registraci uvádějí, že králíci určené k produkci potravin jsou krmeni kompletním krmivem. Průměrná velikost míchačky krmiva se liší od 3 do 5 tun, přičemž kompletní medikované krmivo pro králíky se vyrábí v míchačkách stejné velikosti.

Co se týče chování cílového druhu při příjmu potravy, je známo, že králíci se krmí často (až 30krát za den po 2-8 g v časových intervalech 4-6 minut³). Jeden králík o hmotnosti 1,5 kg tak může zkonzumovat v průměru 180 g krmiva denně. Nemocná zvířata přitom konzumují méně, přičemž za přijatelné množství se považuje 100 g za den.

Schválená dávka je 12,5 mg/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů, čehož je dosaženo přimísením 200 g tilmikosinu do tuny hotového krmiva (ekvivalentní k 200 ppm). Vzhledem k poskytnutým informacím měl výbor CVMP za to, že požadavek, aby dávka byla zastoupena alespoň v polovině denní dávky krmiva, byl splněn a že cílová koncentrace 200 ppm tilmikosinu na tunu krmiva může být dosažena u všech velikostí balení o různé síle (40 g, 100 g a 200 g).

Co se týče sypkých krmiv, koncentrace jsou o 10-13 % vyšší než očekávaná nominální koncentrace 200 mg/kg. Tyto vyšší hodnoty vyžadují další uvážení, jelikož by mohly vést k vyšší než cílové dávce.

Ve studii týkající se homogenity 200 g premixu byly použity dvě různé šarže 200 g premixu pro přípravu 4 pilotních šarží medikovaného krmiva (2 šarže drceného a 2 šarže peletovaného krmiva). Byla prokázána homogenita, protože variační koeficient byl ve všech testovaných případech nižší než 5 %.

² Stanovisko výboru CVMP po přezkoumání přípravku Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix a souvisejících názvů (2009) podle článku 34 –

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pulmotil_Premix_34/WC500036654.pdf

³ Cathy A. Johnson-Delaney, DVM, Dipl ABVP (Avian). Anatomy and Physiology of the Rabbit and Rodent Gastrointestinal System. V: Association of Exotic Mammal Veterinarians (AEMV) Sessions, Preceedings, 2006

Obsah tilmikosinu se pohyboval kolem 105 % teoretické hodnoty 200 ppm u drceného krmiva a regenerace obsahu tilmikosinu v peletovaném krmivu byla 100-103 %. Podle výsledků stability nebyla po 3 měsících pozorována významná změna vzhledu anebo ztráty sušením.

Nebyly poskytnuty žádné údaje týkající se zamíchání u tilmikosinu 40 g premixu. To bylo považováno za přijatelné, protože homogenity medikovaného krmiva je dosahováno při nízké koncentraci medikovaných premixů. Zamíchané množství tilmikosin 40 g premixu do krmiva činí 5 kg na tunu (požadavek Evropského lékopisu na pro medikaci krmiva pro veterinární použití).

Výsledky studie stejnoměrnosti po zamíchání (s tilmikosinem 100 g a 200 g premixem) a výsledky studie homogenity získané z deseti analyzovaných vzorků na šarži neprokázaly, že by některý vzorek spadl mimo rozsah 85-115 % průměrného obsahu. Průměrný obsah v peletovaném krmivu se pohyboval v rozsahu 90-110 % nominálního obsahu, proto je u těchto medikovaných krmiv homogenita považována za prokázanou.

Při srovnání obsahu tilmikosinu v krmivech během testování stejnoměrnosti zamíchání (tj. před peletováním) oproti obsahu tilmikosinu v peletovaném krmivu byl zjištěn významný pokles obsahu tilmikosinu, ačkoli tento pokles byl v rámci ± 15 % předem nastaveného rozmezí přijatelnosti.

Co se týče krmiv, střední obsah nebyl v rozmezí 90-110 % nominálního obsahu (180-220 ppm), protože hodnoty koncentrace byly vyšší než očekávané nominální koncentrace 200 ppm ± 10 % (hodnoty v rozmezí 198,1-243,6 ppm). Koncentrace jsou o 10-13 % vyšší než očekávaná nominální koncentrace 200 mg/kg. Zatímco prokázání homogenity je považováno za přijatelné, vyšší než očekávané hodnoty vyžadují vysvětlení vzhledem k tomu, že pokud by tato krmiva byla podána zvířatům, koncentrace v těchto krmivech by překročila cílovou dávku 200 ppm.

Byly popsány podmínky úprav a peletování. Bylo použito pouze medikované krmivo pro králíky připravené s tilmikosin 100 g premixem. Testování pouze jedné síly je považováno za validní, protože koncentrace tilmikosinu ve finálním medikovaném krmivu by měla být ve všech případech 200 ppm, jelikož homogenita ostatních medikovaných premixu byla dostatečně zdůvodněna.

Stabilita při skladování pelet byla hodnocena zkoumáním rozdílů koncentrace tilmikosinu během období 12 týdnů při 25 °C / 60 % relativní vlhkosti (RV) a 40 °C / 70 % RV. Vzhledem k tomu, že výsledky testování stability medikovaného peletovaného krmiva pro králíky byly podobné výsledkům získaným u medikovaných peletovaných krmiv určených pro prasata, je považována doba použitelnosti v délce 3 měsíců po zamíchání do krmiva za přijatelnou.

Byl zaznamenán pokles obsahu tilmikosinu u medikovaných peletovaných krmiv určených pro prasata obsahujících více než 30 % pšenice. Vzhledem k charakteristikám krmiva pro králíky používaného k přípravě peletovaných medikovaných krmiv byl vysloven závěr, že maximální limit pro obilné mouky, jež mohou být použity pro komerční krmiva pro králíky k výkrmu, by měl být nižší než 30 % (přidání 30 % pšeničné mouky není vhodné vzhledem k riziku vyvolání závažných střevních problémů).

Protože přidání krmiva s 30 % pšeničné mouky do medikovaného peletovaného krmiva u králíků by v této souvislosti nebylo vhodné, byl vysloven názor, že by neměl nastat problém s omezenou dobou použitelnosti po zamíchání do krmiva jak byl přijat v postupu tzv. worksharingu, jelikož tuto situaci není třeba u králíků očekávat. Jelikož jsou informace o přípravku společné pro prasata a králíky, je považována doba použitelnosti v délce jeden měsíc po zamíchání do peletovaného krmiva obsahujícího více než 30 % pšenice za přijatelnou.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Vyhodnocení přínosů

Přímé přínosy

Účinná dávka v krmivu určeném k prevenci a léčbě respiračních onemocnění způsobených bakteriemi *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* u minoritních druhů králíků je 12,5 mg/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů.

Při zohlednění poskytnutých informací byl učiněn závěr, že cílového množství 200 g tilmikosinu na tunu králíčího peletovaného krmiva (200 ppm) by mělo být dosaženo při příslušném přidání množství tilmikosin 40 g premixu, tilmikosin 100 g premixu a tilmikosin 200 g premixu a u všech zmíněných velikostí balení.

Vyhodnocení rizika

Vysoké hodnoty obsahu tilmikosinu v mletém krmivu před jeho úpravou/peletací vyvolávají v této souvislosti riziko, ke kterému nebylo podáno vysvětlení.

Hodnocení poměru přínosů a rizik

Bylo odsouhlaseno, že účinná dávka v krmivu k prevenci a léčbě respiračních onemocnění způsobených bakteriemi *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* u minoritních druhů králíků je 12,5 mg/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů.

Před postupem úpravy/peletace byly v mletém krmivu pro králíky pozorovány vysoké hodnoty obsahu tilmikosinu. I když bylo potvrzeno, že v lékové formě nebylo použito nepřiměřeně vysoké množství, vysvětlení těchto výsledků nebylo nalezeno a výbor dospěl k názoru, že výsledky nespádají do obvyklého rozmezí pozorovaného v jiných studiích s krmivem.

Závěr týkající se poměru přínosů a rizik

S ohledem na doporučenou dávku bylo odsouhlaseno, že účinná dávka v krmivu rámci prevence a léčby respiračních onemocnění způsobených bakteriemi *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* u minoritních druhů králíků je 12,5 mg/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů.

S ohledem na přidání množství v krmivu se mělo za to, že požadavek na podání dávky minimálně v polovině denní porce krmiva byl splněn a že cílová koncentrace 200 ppm tilmikosinu na tunu krmiva by měla být dosažena u všech velikostí balení o různé síle (40 g, 100 g a 200 g).

Bez ohledu na neobjasněné vysoké hodnoty při testování v krmivu se dospělo k závěru, že pokud by bylo krmivo pro králíky připraveno správně s koncentrací 200 ppm (místo vysokých hlášených hodnot), lze očekávat, že obsah tilmikosinu v peletovaném krmivu by se pohyboval stále v rozmezí specifikace ± 15 % nominální hodnoty. To podporují další předložené údaje, u kterých nebyly zatím takové problémy s pilotními šaržemi hlášeny.

Vysoké hodnoty tilmikosinu v medikovaném krmivu před postupem peletace vyžadují další vysvětlení. Aby se potvrdilo, zda jsou vysoké hodnoty tilmikosinu typickým výsledkem či nikoli, vyžádal si výbor CVMP provedení studií stability při úpravě/peletaci u tří šarží medikovaného krmiva pro králíky (viz příloha IV).

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku a označení na obalu

Vzhledem k tomu že,

- výbor CVMP vzal v úvahu doporučenou dávku a přidané množství v krmivu pro premixy pro medikovaná krmiva obsahující 40, 100 nebo 200 g tilmikosinu na kg premixu a podávané králíkům;
- výbor CVMP dospěl k názoru, že doporučená dávka v krmivu k prevenci a léčbě respiračních onemocnění způsobených bakteriemi *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchioseptica* je 12,5 mg/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů;
- výbor CVMP vzal v úvahu poskytnuté údaje týkající se přidaného množství v krmivu a dospěl k závěru, že požadavek na zastoupení dávky minimálně v polovině denní dávky krmiva byl splněn a že cílová koncentrace 200 ppm tilmikosinu na tunu krmiva by měla být dosažena u všech velikostí balení o různé síle (40 g, 100 g a 200 g);
- výbor CVMP vzal v úvahu, že před postupem úpravy/peletace byly v mletém krmivu pro králíky pozorovány vysoké koncentrace obsahu tilmikosinu;

výbor CVMP doporučil změny registrace u všech premixu pro medikovaná krmiva obsahujících 40, 100 nebo 200 g tilmikosinu na kg premixu a podávaných králíkům (viz příloha I) za účelem pozměnění souhrnu údajů o přípravku a označení na obalu v souladu s doporučenými změnami v informacích o přípravku uvedenými v příloze III.

Podmínky registrace jsou popsány v příloze IV.

PŘÍLOHA III

**Změny odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku a
označení na obalu**

Změny odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku

Poznámka: Text se šedým stínováním níže neplatí pro přípravek MICLOZAN 200 premix (viz příloha I stanoviska).

Souhrn údajů o přípravku

4.9 Podávané množství a způsob podání:

.....

Příjem medikovaného krmiva závisí na klinickém stavu zvířat. Aby bylo dosaženo správného dávkování, musí být odpovídajícím způsobem upravena koncentrace tilmikosinu.

Použijte následující vzorec:

$$\text{kg premixu / tuna krmiva} = \frac{\text{dávka (mg/kg živé hmotnosti)} \times \text{živá hmotnost (kg)}}{\text{denní příjem krmiva (kg)} \times \text{síla premixu (g/kg)}}$$

Králíci

Podávejte v krmivu v dávce 12,5 mg tilmikosinu/kg živé hmotnosti/den (ekvivalentní k 200 ppm v krmivu) po dobu 7 dní.

Indikace	Dávka tilmikosinu	Doba trvání léčby	Přidané množství v krmivu
Prevence a léčba respiračních onemocnění	12,5 mg/kg živé hmotnosti / den	7 dní	1 kg tilmikosin 200 g premix / tuna 2 kg tilmikosin 100 g premix / tuna 5 kg tilmikosin 40 g premix / tuna

„Aby se zajistilo rozmíchání přípravku, měl by být před zamícháním do konečného krmiva nejprve smísen s vhodným množstvím složek krmiva (20-50 kg).

.....

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti po zamíchání do potravy nebo peletovaného krmiva: 3 měsíce

Doba použitelnosti po zamíchání do peletovaného krmiva obsahujícího více než 30 % pšenice: 1 měsíc

.....

Změny odpovídajících bodů označení na obalu

Poznámka: Text se šedým stínováním níže neplatí pro přípravek MICLOZAN 200 premix (viz příloha I).

6. INDIKACE

.....

Příjem medikovaného krmiva závisí na klinickém stavu zvířat. Aby bylo dosaženo správného dávkování, musí být odpovídajícím způsobem upravena koncentrace tilmikosinu.

Použijte následující vzorec:

$$\text{kg premixu / tuna krmiva} = \frac{\text{dávka (mg/kg živé hmotnosti)} \times \text{živá hmotnost (kg)}}{\text{denní příjem krmiva (kg)} \times \text{síla premixu (g/kg)}}$$

Králíci

Podávejte v krmivu v dávce 12,5 mg tilmikosinu /kg živé hmotnosti / den (ekvivalentní k 200 ppm v krmivu) po dobu 7 dní.

Indikace	Dávka tilmikosinu	Doba trvání léčby	Přidané množství v krmivu
Prevence a léčba respiračních onemocnění	12,5 mg/kg živé hmotnosti / den	7 dní	1 kg tilmikosin 200 g premix / tuna 2 kg tilmikosin 100 g premix / tuna 5 kg tilmikosin 40 g premix / tuna

„Aby bylo zajištěno úplného zamíchání přípravku, měl by být přípravek před zamícháním do konečného krmiva nejprve smísen s vhodným množstvím složek krmiva (20-50 kg).

.....

10. DATUM EXSPIRACE

...

Doba použitelnosti po zamíchání do potravy nebo peletovaného krmiva: 3 měsíce
Doba použitelnosti po zamíchání do peletovaného krmiva obsahujícího více než 30 % pšenice: 1 měsíc

.....

Příloha IV

Podmínky registrace

Příslušné vnitrostátní úřady koordinované příslušným referenčním členským státem by měly zajistit, aby držitelé rozhodnutí o registraci podle toho splnili následující podmínky:

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli provést studie stability při úpravách/peletaci se třemi šaržemi medikovaných krmiv pro králíky (vyrobených s použitím 200 g tilmikosinu na kg premixu) za účelem potvrzení, zda bylo krmivo pro králíky připraveno ve správné lékové formě s koncentrací 200 ppm a zda je obsah tilmikosinu v peletovaném krmivu stále v rozmezí specifikace $\pm 15 \%$ nominální hodnoty po dobu 3 měsíců. Výsledky těchto studií by měly být předloženy odpovídajícím orgánům ke zhodnocení do 12 měsíců po vydání rozhodnutí výboru ohledně tohoto postupu přezkoumání.