

ANHANG I

**LISTE DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKEN DES
TIERARZNEIMITTELS, ZIELTIERART(EN), ART DER ANWENDUNG UND
ZULASSUNGSINHABER IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

40 g Tilmicosin je 1 000 g

Mitgliedstaat	Zulassungsinhaber	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Ziel- tierart(en)	Art der Anwendung
Belgien	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgien	Pulmotil 40 VET Premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	40g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Deutschland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Deutschland	Pulmotil G 40 AMV	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	40 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Deutschland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Deutschland	Pulmotil G 40 Granulat	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	40 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Dänemark	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Dänemark	Pulmotil Vet	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	40 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Spanien	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Spanien	PULMOTIL 40	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	40 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Frankreich	Lilly France SA Départament Elanco Santé Animale 13 Rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Frankreich	Pulmotil Tilmicosine 40 Porcins	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	40 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral

Irland	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Vereinigtes Königreich	Pulmotil G40 Premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	40 g Tilmicosin je 1 000g	Schweine	Oral
Niederlande	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Niederlande	Pulmotil G40 premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	40 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G40 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	40 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral

100 g Tilmicosin je 1 000 g

Mitgliedstaat	Zulassungsinhaber	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Zieltier- art(en)	Art der Anwendung
Österreich	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Österreich	PULMOTIL Prämix 10% - Granulat für Schweine	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Belgien	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgien	Pulmotil 100 VET Premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Belgien	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52-Bte Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgien	Pulmotil 100 Granules	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Deutschland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Deutschland	Pulmotil G 100 AMV	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Deutschland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Deutschland	Pulmotil G 100	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Dänemark	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Dänemark	Pulmotil Vet	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral

Dänemark	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Dänemark	Pulmotil Vet Oralt pulver	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Spanien	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Spanien	PULMOTIL 100	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Irland	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Vereinigtes Königreich	Pulmotil G100 Premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Italien	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Florence Italien	PULMOTIL G100 PREMIX	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Luxemburg	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue del'Etuve 52-Bte 1Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgien	Pulmotil 100 Vet Premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Niederlande	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Niederlande	Pulmotil G100 premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral

Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G100 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Vereinigtes Königreich	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Vereinigtes Königreich	Pulmotil G100 Premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	100 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral

200 g Tilmicosin je 1 000 g

Mitgliedstaat	Zulassungsinhaber	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Zieltier- art(en)	Art der Anwendung
Österreich	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Österreich	Pulmotil Prämix 20%	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine, Kanin- chen	Oral
Belgien	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgien	Pulmotil 200 VET Premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine, Kanin- chen	Oral
Tschechische Republik	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Österreich	PULMOTIL 200 prm. ad us. vet.	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Zypern	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Österreich	Pulmotil G200 Premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Deutschland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Deutschland	Pulmotil G 20% AMV	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral

Deutschland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Deutschland	Pulmotil G 20%	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Dänemark	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Dänemark	Pulmotil Vet	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Griechenland	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Österreich	Pulmotil 200 medicated premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Spanien	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Spanien	PULMOTIL 200	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Ungarn	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Österreich	Pulmotil G 200 premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Irland	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Vereinigtes Königreich	Pulmotil G200 Premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral

Italien	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Florence Italien	PULMOTIL G200 PREMIX	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine, Kanin- chen	Oral
Lettland	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Österreich	Pulmotil 200 premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Luxemburg	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue del'Etuve 52-Bte 1Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgien	Pulmotil 200 Vet Premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine, Kanin- chen	Oral
Niederlande	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Niederlande	Pulmotil G200 premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Polen	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Österreich	Pulmontil 200	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G200 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral

Rumänien	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Österreich	Pulmotil 200 Vet Premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral
Slowakische Republik	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Österreich	PULMOTIL G 200	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Mast- schweine	Oral
Vereinigtes Königreich	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Vereinigtes Königreich	Pulmotil G200 Premix	Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels	200 g Tilmicosin je 1 000 g	Schweine	Oral

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER ETIKETTIERUNG

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON PULMOTIL VET VORMISCHUNG

1. Einführung

Pulmotil VET Vormischung für Fütterungsarzneimittel ist derzeit in 19 EU-Mitgliedstaaten registriert und in drei verschiedenen Wirkstärken (40 g, 100 g und 200 g pro kg) erhältlich. Die meisten Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurden über nationale Verfahren bewilligt. Es wurden jedoch auch Genehmigungen für das Inverkehrbringen über zwei separate Verfahren der gegenseitigen Anerkennung bewilligt, wobei Italien und Irland als Referenzmitgliedstaat fungierten.

Dieses Verfahren bezog sich auf die von Mitgliedstaaten getroffenen und voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen in Zusammenhang mit der Zusammenfassung der Merkmale der Tierarzneimittelprodukte Pulmotil 40 VET Vormischung, Pulmotil 100 VET Vormischung, Pulmotil 200 VET Vormischung und damit verbundene Bezeichnungen und wurde von Belgien veranlasst.

Die bestehenden Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels stimmen unter anderem hauptsächlich in folgenden Bereichen nicht überein:

- 4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten: In einigen Mitgliedstaaten ist das Produkt für Kaninchen indiziert und in anderen nicht.
- 4.9 Dosierung und Art der Verabreichung: Die empfohlene Dosierung und die Behandlungsdauer variieren unter den Mitgliedstaaten.
- 4.11 Wartezeit(en): Bei Schweinen variiert die für das Produkt genehmigte Wartezeit unter den Mitgliedstaaten zwischen 7 und 21 Tagen vor der Schlachtung.

2. Diskussion

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichten auf Anfrage des CVMP folgende Unterlagen ein:

- Eine vollständige Liste der Unterschiede zwischen den Zusammenfassungen der Merkmale des in den Mitgliedstaaten genehmigten Arzneimittels;
- einen Vorschlag für eine harmonisierte Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage), in denen die jüngsten Leitlinien berücksichtigt werden;
- die verfügbaren relevanten Belegdaten für die vorgeschlagene harmonisierte Produktinformation.

Wirksamkeit bei Schweinen

Der CVMP bewertete für die präventive Anwendung eine Pilotstudie, vier Dosismittlungsstudien und 12 Berichte über Feldversuche. Für die Behandlungsanwendung wurden die Berichte über die Feldversuche im Rahmen des europäischen klinischen Feldversuchsprogramms (9 Feldversuche in der ersten Phase und 10 Feldversuche in der zweiten Phase) und zwei weitere Berichte über Feldversuche bewertet.

Der CVMP erkennt an, dass ein Anspruch auf Wirksamkeit bei Gabe einer Dosis von 8 bis 16 mg pro kg Körpergewicht pro Tag (entspricht 200 ppm bis 400 ppm im Futter) über einen Zeitraum von 15 bis 21 Tagen zur Behandlung und Prävention von Atemwegserkrankungen bei Schweinen aufgezeigt worden ist.

Was die beteiligten Pathogene anbelangte, sollte der Mikroorganismus *Haemophilus parasuis* herausgenommen werden. Das folgende Anwendungsgebiet ist akzeptabel: Vorbeugung und

Behandlung von Atemwegserkrankungen, die durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* und andere gegenüber Tilmicosin empfindliche Organismen bei Schweinen verursacht werden.

Wirksamkeit bei Kaninchen

Kaninchen wurden als Zieltierarten für Pulmotil 200 Vet Vormischung nur in Österreich, Belgien, Italien und Luxemburg genehmigt. Der CVMP bewertete eine Analyse der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD) zur Unterstützung der Anwendung bei Atemwegserkrankungen bei Kaninchen und eine klinische Studie sowie bibliografische Daten und Pharmakovigilanzdaten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden. Was die Frage anbetraf, ob die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Österreich und Italien Anwendungsgebiete enthält, die durch Clostridien verursachte Darmkrankheiten abdecken, gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass keine Belegdaten für diese Behauptung vorgebracht worden sind.

Der CVMP hält das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Kaninchen als Zieltierart für positiv:

- Ungeachtet der Tatsache, dass der klinische Feldversuch, bei dem Produktdosierungen verwendet wurden, einige Schwächen aufweist, deuten die vorklinischen Studien und die neuesten Daten zu den MIC-Werten darauf hin, dass die wirksame Dosierung im Futter zur Prävention und Behandlung von durch *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica* verursachten Atemwegserkrankungen bei Kaninchen 12,5 mg pro kg über einen Zeitraum von 7 Tagen beträgt.
- Kaninchen sind eine Nebentierart, die bestimmte Probleme hinsichtlich der Verfügbarkeit genehmigter Tierarzneimittelprodukte aufwirft:
- Die Anwendungsgeschichte und die verschiedenen Behandlungsschritte sind nun in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt (es werden Empfehlungen hinsichtlich der Gewinnung von Proben für bakteriologische Untersuchungen und Empfindlichkeitstests gegeben).

Der CVMP kann Folgendes akzeptieren:

- a) Das Anwendungsgebiet bei Kaninchen: Vorbeugung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die durch gegenüber Tilmicosin empfindliche *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica* verursacht werden.
- b) Die Dosierung und Art der Anwendung: Anwendung von 12 mg Tilmicosin pro kg Körpergewicht pro Tag (entspricht 200 ppm im Futter) über die Dauer von 7 Tagen im Futter.

Wartezeiten

Der Vorschlag der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Harmonisierung der Wartezeit für beide Tierarten auf Basis der vorgelegten zulassungsentscheidenden Rückstandsstudien kann akzeptiert werden:

Schweine: 21 Tage

Kaninchen: 4 Tage

Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit des Tierarzneimittels in der Verkaufsverpackung: die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer von 2 Jahren ist akzeptabel.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen der Verpackung: 3 Monate; im Vorschlag der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht enthalten, aber Teil der Genehmigung für das Inverkehrbringen in 3 Mitgliedstaaten.

Was die „Haltbarkeit nach Einmischen in Futter oder pelletiertes Futter“ anbelangt, kann der CVMP den Vorschlag der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen „3 Monate, außer für Futterarzneimittel mit 30 % Weizen, in welchem Fall die Gültigkeit auf 1 Monat verkürzt wird“ nicht akzeptieren. Tilmicosin scheint zwar in gemahlenen Futtermittelarten bei 25 °C 3 Monate lang eine akzeptable Stabilität zu besitzen, verhält sich in pelletiertem Futter aber anders. Der plötzliche Abfall der Wirkstärke von Tilmicosin nach einem Monat bei 25 °C in pelletiertem Futter, dessen Weizenanteil höher als 30 % beträgt, ist bedenklich. Der Sachverhalt könnte einen Warnhinweis darauf darstellen, dass andere Bestandteile (beispielsweise andere Zerealien) vorhanden sein könnten, die denselben Effekt hervorrufen, zumal der Grund für diesen Aktivitätsverlust in dem Antrag nicht erklärt wird und daher nach wie vor unbekannt ist. Schlussfolgernd beträgt die empfohlene Haltbarkeitsdauer nach Einmischen in gemahlenes oder pelletiertes Futter für beide Zieltierarten 1 Monat.

Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Sofern die Anwendungsgebiete bei Kaninchen auf Atemwegserkrankheiten beschränkt sind, kann der CVMP diesen Anspruch akzeptieren. Der CVMP ist auch mit der vorgeschlagenen Dosierung bei Schweinen und Kaninchen einverstanden, da diese den in experimentellen Studien und Feldversuchen angewendeten Dosierungen entsprechen.

Der CVMP empfiehlt, dass weitere Änderungen der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommen werden:

- Anwendungsgebiete bei Schweinen: Der Mikroorganismus *Haemophilus parasuis* ist herauszunehmen.
- Gegenanzeigen: Es ist ein neuer Hinweis auf die Überempfindlichkeit auf Tilmicosin hinzuzufügen.
- Es ist ein neuer Hinweis auf vorsichtige Anwendung hinzuzufügen: Aufgrund der wahrscheinlichen Variabilität (Zeit, geografisch) des Auftretens einer bakteriellen Resistenz gegen Tilmicosin werden die Gewinnung von Proben für bakteriologische Untersuchungen und Empfindlichkeitstests empfohlen.
- Die besonderen Vorsichtsmaßnahmen für Personen, die das Tierarzneimittel verabreichen, sind zu modifizieren.
- Punkt 4.9 ist durch zwei Sätze zu ergänzen: Den vorgelegten Daten zufolge wurde festgestellt, dass vor Einmischen in das Fertigfutter eine Vormischung mit einer geeigneten Futtermenge hergestellt worden ist. Darüber hinaus lag die Temperatur bei der Pelletierung nicht über 75 °C.
- Die Einmischrate in Futter, wie sie in den Tabellen (4.9) angegeben ist, würde sich je nach Wirkstärke des Produkts unterscheiden.
- Der Bezugsverweis auf Reisschalen ist aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu entfernen. In Zusammenhang mit der Liste der sonstigen Bestandteile wurde festgestellt, dass dem Unterschied in den Formulierungen der verschiedenen Wirkstärken des Produkts durch Verwendung separater Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für jede Wirkstärke entsprochen werden sollte.
- Die Dauer der Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen der Verpackung sollte hinzugefügt werden.
- Dauer der Haltbarkeit nach Einmischen in gemahlenes oder pelletiertes Futter: 1 Monat.
- Die Beschreibung der Art und Zusammensetzung der Verpackung ist zu harmonisieren.

Der CVMP hat die Begründungen für das Verfahren und die Antwort der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen berücksichtigt und gelangt zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produkts für die Anwendung bei Schweinen und Kaninchen positiv ausfällt, sofern die empfohlenen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Produktinformation vorgenommen werden (Anhang 1).

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER ETIKETTIERUNG

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Die Wirksamkeit gegen Infektionen bei Schweinen, die von *Haemophilus parasuis* hervorgerufen werden, wurde nicht belegt;
- Die Gegenanzeigen sollten einen Hinweis auf die Überempfindlichkeit auf Tilmicosin enthalten;
- Aufgrund der wahrscheinlichen Variabilität (Zeit, geografisch) des Auftretens einer bakteriellen Resistenz gegen Tilmicosin werden die Gewinnung von Proben für bakteriologische Untersuchungen und Empfindlichkeitstests empfohlen;
- Die besonderen Vorsichtsmaßnahmen für Personen, die das Arzneimittel verabreichen, müssen geändert werden;
- Es sind Informationen über die Herstellung von Vormischungen vor dem Pelletieren und über die Pelletierungstemperatur vorzulegen;
- Die Einmischrate in Futter würde sich je nach Wirkstärke des Produkts unterscheiden;
- Der Bezugsverweis auf Reisschalen ist zu entfernen;
- Die Dauer der Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen der Verpackung sollte hinzugefügt werden;
- Die erwiesene Dauer der Haltbarkeit nach Einmischen in gemahlenes oder pelletiertes Futter beträgt 1 Monat;
- Die Beschreibung der Art und Zusammensetzung der Verpackung ist zu harmonisieren;
- Die komplette Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist im Rahmen dieses Verfahrens zu harmonisieren,

hat der CVMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Pulmotil 40 VET Vormischung, Pulmotil 100 VET Vormischung, Pulmotil 200 VET Vormischung und damit verbundene Bezeichnungen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Etikettierung in Anhang III enthalten sind, empfohlen.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Ist national auszufüllen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

Tilmicosin (als Phosphat) 40 g/kg

Wirkstoff:

Tilmicosin (als Phosphat) 100 g/kg

Wirkstoff:

Tilmicosin (als Phosphat) 200 g/kg

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels.

Gelblich-hellbraunes bis rötlich-hellbraunes frei fließendes körniges Material.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Schweine und Kaninchen.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Schweine: Prävention und Behandlung von Atemwegserkrankungen, verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* und andere Organismen, die gegenüber Tilmicosin empfindlich sind.

Kaninchen: Prävention und Behandlung von Atemwegserkrankungen, verursacht durch *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica*, die gegenüber Tilmicosin empfindlich sind.

4.3 Gegenanzeigen

Pferde oder andere Einhufer dürfen keinen Zugang zu tilmicosinhaltigem Futter erhalten. Pferde, die tilmicosinhaltiges Futter bekommen, zeigen möglicherweise Toxizitätszeichen wie Lethargie, Anorexie, verringerte Futteraufnahme, flüssigen Stuhl, Koliken, Aufblähung des Abdomens und Tod.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tilmicosin oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Aus der Praxis der Behandlung von Atemwegserkrankungen ist bekannt, dass bei akut erkrankten Tieren Inappetenz auftritt und eine parenterale Behandlung erforderlich ist.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Eine unsachgemäße Anwendung des Produkts kann die Prävalenz von tilmicosinresistenten Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit von mit Tilmicosin verwandten Substanzen verringern.

Bei der Anwendung des Produkts sind die offiziellen nationalen und regionalen Richtlinien für den Gebrauch von Antibiotika zu berücksichtigen.

Aufgrund der wahrscheinlichen Variabilität (zeitlich, geografisch) beim Auftreten von tilmicosinresistenten Bakterien wird empfohlen, bakteriologische Proben auf deren Empfindlichkeit zu testen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

- Tilmicosin kann Reizungen auslösen. Weiterhin können Makrolide wie Tilmicosin nach Injektion, Inhalation, Ingestion oder Kontakt mit den Augen oder der Haut eine Überempfindlichkeit (Allergie) verursachen. Eine Überempfindlichkeit auf Tilmicosin kann zu Kreuzreaktionen mit anderen Makroliden führen und umgekehrt. Allergische Reaktionen auf diese Substanzen können gelegentlich schwerwiegend sein, weswegen ein direkter Kontakt vermieden werden sollte.
- Zur Vermeidung einer Exposition während der Zubereitung des Fütterungsarzneimittels sollten Overall, Sicherheitsbrille, undurchlässige Handschuhe und eine partikelfiltrierende Halbmaske zum Einmalgebrauch nach Europäischer Norm EN149 oder eine wieder verwendbare Atemschutzmaske nach EN140 mit einem Filter gemäß EN143 getragen werden. Bei der Handhabung des Tierarzneimittels darf nicht gegessen, getrunken oder geraucht werden. Nach Gebrauch die Hände waschen.
- Im Fall einer versehentlichen Ingestion den Mund sofort mit Wasser ausspülen und einen Arzt konsultieren. Im Fall eines versehentlichen Hautkontakts die Stelle sorgfältig mit Seife und Wasser abwaschen. Im Fall eines versehentlichen Kontakts mit den Augen müssen diese ausgiebig mit klarem, fließendem Wasser ausgewaschen werden.
- Wenn Sie auf einen Bestandteil des Produkts allergisch sind, sollten Sie das Produkt nicht handhaben.
- Wenn Sie nach einer Exposition Symptome wie Hautausschlag entwickeln, sollten Sie einen Arzt konsultieren und ihn über diesen Warnhinweis informieren. Schwellungen von Gesicht, Lippen und Augen oder Atemprobleme sind schwerwiegende Symptome und müssen dringend medizinisch behandelt werden.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In sehr seltenen Fällen kann sich die Futterraufnahme bei Tieren, die Fütterungsarzneimittel erhalten, verringern (bis zur Futterverweigerung). Diese Wirkung tritt nur vorübergehend auf.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Sicherheit von Tilmicosin bei Zuchtebern wurde nicht untersucht.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Keine bekannt.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Die Aufnahme von Fütterungsarzneimitteln hängt vom klinischen Zustand der Tiere ab. Um die korrekte Dosis zu verabreichen, muss die Konzentration von Tilmicosin entsprechend angepasst werden.

Dazu wird die folgende Formel verwendet:

$$\text{kg Vormischung/Tonne Futter} = \frac{\text{Dosisrate (mg/kg Körpergewicht)} \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Tägliche Futtermittelaufnahme (kg)} \times \text{Vormischungsstärke (g/kg)}}$$

Schweine

Über einen Zeitraum von 15-21 Tagen wird eine Tilmicosin-Dosis von 8 bis 16 mg/kg Körpergewicht/Tag unter das Futter gemischt (ergibt im Futter 200 bis 400 ppm).

Indikation	Tilmicosin-Dosis	Dauer der Anwendung	Einmischung in das Futter
Prävention und Behandlung von Atemwegserkrankungen	8-16 mg/kg Körpergewicht/Tag	15 bis 21 Tage	1-2 kg Pulmotil 200 Vet Vormischung/Tonne 2-4 kg Pulmotil 100 Vet Vormischung/Tonne 5-10 kg Pulmotil 40 Vet Vormischung/Tonne

Kaninchen

Über einen Zeitraum von 7 Tagen wird eine Tilmicosin-Dosis von 12 mg/kg Körpergewicht/Tag unter das Futter gemischt (ergibt im Futter 200 ppm).

Indikation	Tilmicosin-Dosis	Dauer der Anwendung	Einmischung in das Futter
Prävention und Behandlung von Atemwegserkrankungen	12 mg/kg Körpergewicht/Tag	7 Tage	1 kg Pulmotil 200 Vet Vormischung/Tonne 2 kg Pulmotil 100 Vet Vormischung/Tonne 5 kg Pulmotil 40 Vet Vormischung/Tonne

Um eine gründliche Verteilung des Produkts zu gewährleisten, sollte es vor der Einmischung in das endgültige Futter zunächst mit einer geeigneten Menge Futter vermischt werden.

Das Produkt kann mit pelletiertem Futter vermischt werden und ist zubereitet bei Temperaturen bis zu maximal 75°C über den angegebenen Haltbarkeitszeitraum lagerfähig.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Bei Schweinen, die über 15 Tage lang bis zu 80 mg Tilmicosin pro kg Körpergewicht erhielten (ergibt im Futter 2 000 ppm bzw. das 10-Fache der empfohlenen Dosis) wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

4.11 Wartezeit(en)

Schweine: 21 Tage

Kaninchen: 4 Tage

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide.
ATCvet-Code: QJ01FA91.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tilmicosin ist ein semisynthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide. Es wird angenommen, dass es die Proteinsynthese beeinflusst. Es hat eine bakteriostatische Wirkung, kann in hohen Konzentrationen aber bakterizid sein. Diese antibakterielle Wirkung ist vorwiegend gegen grampositive Mikroorganismen gerichtet; zudem ist Tilmicosin gegen bestimmte gramnegative Krankheitserreger und Mykoplasmen aus Rindern, Schweinen, Schafen und Geflügel wirksam. Insbesondere wurde seine Wirkung gegen folgende Mikroorganismen nachgewiesen:

Schweine: Mycoplasma hyopneumoniae, Pasteurella multocida, Actinobacillus pleuropneumoniae.

Kaninchen: Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus und Bordetella bronchoseptica

Wissenschaftliche Ergebnisse weisen darauf hin, dass Makrolide eine synergistische Wirkung mit dem Immunsystem des Wirtsorganismus aufweisen. Makrolide scheinen die Phagozytose von Bakterien zu verstärken. Tilmicosin hat *in vitro* eine dosisabhängige hemmende Wirkung auf die Replikation des PRRS-Virus (PRRS = Porzines Respiratorisches und Reproduktives Syndrom) in Alveolarmakrophagen gezeigt.

Eine Kreuzresistenz zwischen Tilmicosin und anderen Makroliden und Lincomycin wurde beobachtet.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Schweine:

Resorption: Wird Tilmicosin oral in einer Dosierung von 400 mg/kg Futter (entspricht in etwa 21,3 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht/Tag) an Schweine verabreicht, geht es rasch aus dem Serum in Bereiche mit geringem pH-Wert über. Die höchste Konzentration im Serum ($0,23 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$) wurde am 10. Tag der Verabreichung gemessen; allerdings konnten bei 3 von 20 untersuchten Tieren keine Konzentrationen oberhalb der Erfassungsgrenze ($0,10 \mu\text{g/ml}$) nachgewiesen werden. Die Konzentrationen in der Lunge stiegen zwischen Tag 2 und 4 rasch an, nach vier Verabreichungstagen konnten keine signifikanten Veränderungen mehr erzielt werden. Die maximale Konzentration im Lungengewebe ($2,59 \pm 1,01 \mu\text{g/ml}$) wurde am 10. Tag der Verabreichung gemessen.

Wurde Tilmicosin in einer Dosierung von 200 mg/kg Futter verabreicht (entspricht in etwa 11,0 mg/kg/Tag), konnten bei 3 von 20 untersuchten Tieren Plasmakonzentrationen oberhalb der Erfassungsgrenze ($0,10 \mu\text{g/ml}$) nachgewiesen werden. Nachweisbare Tilmicosin-Spiegel im Lungengewebe wurden am 10. Tag der Verabreichung bei maximaler Konzentration ($1,43 \pm 1,13 \mu\text{g/ml}$) gemessen.

Verteilung: Nach oraler Verabreichung verteilt sich Tilmicosin im gesamten Körper. Besonders hohe Konzentrationen werden in der Lunge und in Makrophagen des Lungengewebes gefunden. Tilmicosin geht auch in das Leber- und Nierengewebe über.

Kaninchen:

Resorption: Eine oral verabreichte Einzeldosis von 12 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht wird rasch resorbiert. Maximale Konzentrationen wurden nach 30 Minuten erreicht, mit einer $C_{\max}$ von 0,35 µg/ml. Die Tilmicosin-Plasmakonzentrationen gingen innerhalb von 2 bzw. 8 Stunden auf 0,1 µg/ml bzw. 0,02 µg/ml zurück. Die Eliminationshalbwertszeit betrug 22 Stunden.

Verteilung: Nach oraler Verabreichung verteilt sich Tilmicosin im gesamten Körper. Besonders hohe Konzentrationen werden in der Lunge gefunden. Nach fünftägiger Behandlung mit Fütterungsarzneimittel (entsprechend einer Pulmotildosis von 200 ppm) betrug die Tilmicosin-Konzentration im Lungengewebe 192 ± 103 µg/g.

Gültig für beide Tierarten:

Biotransformation: Es werden mehrere Metaboliten gebildet, hauptsächlich eine als T1 bekannte Substanz. Allerdings wird der überwiegende Teil von Tilmicosin unverändert ausgeschieden.

Elimination: Nach oraler Verabreichung wird Tilmicosin hauptsächlich über die Galle in den Fäzes ausgeschieden, ein kleiner Anteil findet sich im Urin.

Umweltverträglichkeit

Die primäre Exposition der Umwelt erfolgt über die Gülle, die als Dünger ausgebracht wird. Tilmicosin wird im Boden nur langsam abgebaut. Deswegen sollte Schweinegülle zum Schutz von Boden und Grundwasser nicht auf Grasland ausgebracht werden. Bei der Ausbringung auf Ackerland sollte dies bis zu 30 cm tief umgepflügt werden. Ökologische Untersuchungen haben gezeigt, dass bei der ordnungsgemäßen Verwendung von Pulmotil-Vormischung keine Auswirkungen auf die Umwelt zu erwarten sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Für Produkte mit 40 und 100 g Tilmicosin/kg:

Maisspindelgranulat
Sojaöl (Ph.Eur.)
Sojabohnenschalen, gemahlen

Für Produkte mit 200 g Tilmicosin/kg:

Maisspindelgranulat
Sojaöl

6.2 Inkompatibilitäten

Darf nicht bentonithaltigem Futter beigemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 3 Monate.
Haltbarkeit nach Einmischen in Futter oder pelletiertes Futter: 1 Monat.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Trocken aufbewahren.

Nicht über 25°C lagern.

Nicht direktem Sonnenlicht aussetzen.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Produkte mit 40 und 100 g Tilmicosin/kg sind verpackt in:

1. Beuteln aus Polyethylen/Polyamid/Polyethylen (Innenschicht) mit 10 kg des Produkts oder
2. Beuteln aus Papier/Polyethylen/Aluminium/Polyethylen/Papier mit 2 kg, 5 kg oder 10 kg des Produkts.

Produkt mit 200 g Tilmicosin/kg ist verpackt in:

1. Beuteln aus Polyethylen/Polyamid/Polyethylen (Innenschicht) mit 10 kg des Produkts oder
2. vorgeformten 1-kg-Säcken aus Laminat (Papier/Polyethylen/Aluminium/Polyethylen/Papier) mit festem Boden; entweder per Naht oder Wärmeversiegelung verschlossen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

Siehe Abschnitt zur Umweltverträglichkeit.

7. ZULASSUNGSINHABER

{Ist national auszufüllen}

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

{Ist national auszufüllen}

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Ist national auszufüllen

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Wirkstoff:

Tilmicosin (als Phosphat) 40 g/kg

Wirkstoff:

Tilmicosin (als Phosphat) 100 g/kg

Wirkstoff:

Tilmicosin (als Phosphat) 200 g/kg

3. DARREICHUNGSFORM

Vormischung zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels.

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

Vormischung mit 40 g/kg:

2 kg, 5 kg und 10 kg

Vormischung mit 100 g/kg:

2 kg, 5 kg und 10 kg

Vormischung mit 200 g/kg:

1 kg und 10 kg

5. ZIELTIERART(EN)

Schweine

Kaninchen

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Schweine: Prävention und Behandlung von Atemwegserkrankungen, verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* und andere Organismen, die gegenüber Tilmicosin empfindlich sind.

Kaninchen: Prävention und Behandlung von Atemwegserkrankungen, verursacht durch *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica*, die gegenüber Tilmicosin empfindlich sind.

7. ART DER ANWENDUNG

Fütterungsarzneimittel.

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage auf der Beutelfrückseite.

Schweine

Über einen Zeitraum von 15-21 Tagen wird eine Tilmicosin-Dosis von 8 bis 16 mg/kg Körpergewicht/Tag unter das Futter gemischt (ergibt im Futter 200 bis 400 ppm).

Kaninchen

Über einen Zeitraum von 7 Tagen wird eine Tilmicosin-Dosis von 12 mg/kg Körpergewicht/Tag unter das Futter gemischt (ergibt im Futter 200 ppm).

Darf nicht bentonithaltigem Futter beigemischt werden.

Um eine gründliche Verteilung des Produkts zu gewährleisten, sollte es vor der Einmischung in das endgültige Futter zunächst mit einer geeigneten Menge Futter vermischt werden.

Das Produkt kann mit pelletiertem Futter vermischt werden und ist zubereitet bei Temperaturen bis zu maximal 75 °C über den angegebenen Haltbarkeitszeitraum lagerfähig.

8. WARTEZEIT

Schweine: 21 Tage

Kaninchen: 4 Tage

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Pferde oder andere Einhufer dürfen keinen Zugang zu tilmicosinhaltigem Futter erhalten.

Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Tilmicosin sollten den Kontakt mit dem Produkt vermeiden.

Bei Anmischen des Tierarzneimittels und der Handhabung des Fütterungsarzneimittels ist ein direkter Kontakt mit Augen, Haut und Schleimhäuten zu vermeiden. Es sollte persönliche Schutzkleidung getragen werden.

Bei einer versehentlichen Ingestion umgehend einen Arzt aufsuchen und diesem die Kennzeichnung vorlegen.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Nach dem Öffnen innerhalb von 3 Monaten verbrauchen.

Nach dem Einmischen in Futtermehl oder pelletiertem Futter innerhalb von einem Monat verbrauchen.

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Trocken aufbewahren.
Nicht über 25°C lagern.
Nicht direktem Sonnenlicht aussetzen.

12. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

13. VERMERK „FÜR TIERE“ SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, sofern erforderlich

Für Tiere.
Verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS „AUSSER REICH- UND SICHTWEITE VON KINDERN AUFBEWAHREN“

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS
--

{Ist national auszufüllen}

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

{Ist national auszufüllen}

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B.: