

Anexo I

Listado de las denominaciones, formas farmacéuticas, principio activo, potencias de los medicamentos veterinarios, especies animales, titulares de las autorizaciones de comercialización en los Estados miembros

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Denominación	DCI	Potencia	Forma farmacéutica	Especie animal
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels AUSTRIA	Pulmotil G 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels AUSTRIA	Pulmotil G 200 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Bélgica	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BÉLGICA	Pulmotil 40 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Bélgica	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BÉLGICA	Pulmotil 100 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Bélgica	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BÉLGICA	Pulmotil 100 Granules	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Denominación	DCI	Potencia	Forma farmacéutica	Especie animal
Bélgica	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BÉLGICA	Pulmotil 200 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Chipre	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Pulmotil pre-mix 200 g/kg ,πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή,για χοίρους και κονίκλους.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
República Checa	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Pulmotil 200 mg/g pre-mix pro medikaci krmiva	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Alemania	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg ALEMANIA	Pulmotil G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Alemania	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg ALEMANIA	Pulmotil G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Alemania	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg ALEMANIA	Pulmotil G 20% AMV	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Denominación	DCI	Potencia	Forma farmacéutica	Especie animal
Dinamarca	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DINAMARCA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Dinamarca	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DINAMARCA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Dinamarca	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DINAMARCA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Grecia	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal HealthKolblgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	PULMOTIL 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
España	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPAÑA	PULMOTIL G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
España	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPAÑA	PULMOTIL G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Denominación	DCI	Potencia	Forma farmacéutica	Especie animal
España	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPAÑA	PULMOTIL G 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Francia	LILLY France 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCIA	PULMOTIL TILMICOSINE 40 PORC-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Francia	QALIAN 34 Rue Jean Monnet Zi D'Etriche 49500 Serge FRANCIA	SANTAMIX TILMICOSINE 40 PORCINS - LAPINS	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Francia	SOGIVAL 200 Route de Mayenne Zi des Touches 53000 Laval FRANCIA	CONCENTRAT VO 08 TILMICOSINE PORCIN- LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Hungría	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolblgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Pulmotil G 200 gyógypre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REINO UNIDO	Pulmotil G40 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Denominación	DCI	Potencia	Forma farmacéutica	Especie animal
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REINO UNIDO	Pulmotil G100 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REINO UNIDO	Pulmotil G200 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Italia	ELI LILLY ITALIA SPA VIA GRAMSCI 731/733 - SESTO FIORENTINO - FI ITALIA	PULMOTIL G 200 PRE- MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Italia	CEVA VETEM SpA via Colleoni 15 20041 Agrate Brianza (MB) ITALIA	MICLOZAN 200 PRE-MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Países Bajos	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAÍSES BAJOS	PULMOTIL® G40 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Países Bajos	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAÍSES BAJOS	PULMOTIL® G100 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Denominación	DCI	Potencia	Forma farmacéutica	Especie animal
Países Bajos	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAÍSES BAJOS	PULMOTIL® G200 pre-mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Portugal	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGAL	Pulmotil G40 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Portugal	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGAL	Pulmotil G100 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Portugal	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGAL	Pulmotil G200 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Rumanía	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	PULMOTIL 200g/kg pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
República Eslovaca	Eli Lilly and Company Limited. Speke OperationsFleming RoadSpeke Liverpool L24 9LN REINO UNIDO	Pulmotil G 200 pre-mix ad us.vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos

Estado Miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Denominación	DCI	Potencia	Forma farmacéutica	Especie animal
Reino Unido	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REINO UNIDO	Pulmotil G100 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos
Reino Unido	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REINO UNIDO	Pulmotil G200 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de premezcla	Premezcla para piensos medicamentosos	Cerdos, Conejos

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación del resumen de las características del producto y del etiquetado

Resumen global de la evaluación científica de todas las premezclas para pienso medicamentoso que contienen 40, 100 o 200 g de tilmicosina por kg de premezcla y que se administran a conejos (ver el Anexo I)

1. Introducción

Las premezclas para piensos medicamentosos que contienen 40 g, 100 g o 200 g de tilmicosina por kg de premezcla, son medicamentos veterinarios indicados en cerdos para la prevención y el tratamiento de la enfermedad respiratoria provocada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* y otros organismos sensibles a la tilmicosina. Además, estos medicamentos veterinarios están indicados en conejos para la prevención y el tratamiento de la enfermedad respiratoria provocada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica*, sensibles a la tilmicosina.

El 8 de abril de 2011, la Comisión Europea inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE modificado, para todas las premezclas para pienso medicamentoso que contienen 40, 100 o 200 g de tilmicosina por kg de premezcla y que se administran a conejos. Se solicitó un dictamen del CVMP sobre la dosis recomendada y la proporción de incorporación en el alimento para las premezclas para piensos medicamentosos que contienen 40, 100 o 200 g de tilmicosina por kg de premezcla y que se administran a conejos. También se solicitó al Comité que emitiera una recomendación sobre si las autorizaciones de comercialización debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse.

Se solicitó a los titulares de las autorizaciones de comercialización que presentaran la siguiente documentación:

1. Justificación y datos de apoyo relevantes sobre la dosis recomendada y la proporción de incorporación en el alimento para las premezclas para piensos medicamentosos que contienen 40, 100 o 200 g de tilmicosina por kg de premezcla y que se administran a conejos.
2. La Nota explicativa del CVMP sobre los requisitos de calidad para los productos que se incorporan a los piensos animales (premezclas medicamentosas) (EMA/CVMP/080/95) ¹ indica que la dosis diaria de la premezcla medicamentosa debe estar incluida en al menos la mitad de la ración diaria de los animales sometidos a tratamiento. Debe confirmarse el cumplimiento de este requisito para los envases de todos los tamaños y para las distintas potencias.
3. Como se detalla en la Nota explicativa del CVMP (EMA/CVMP/080/95), debe entregarse una descripción de cómo debe incorporarse la premezcla al pienso. Deben aportarse las indicaciones relevantes incluidas en la documentación del producto junto con una explicación de si esto es acorde a la Nota explicativa del CVMP (EMA/CVMP/080/95). Esta explicación debe apoyarse con datos adecuados, es decir, confirmando las condiciones de granulación y demostrando que estas condiciones no afectan al periodo de validez concedido para el pienso medicamentoso (1 mes). Si las indicaciones existentes no se consideran suficientes, debe entregarse una propuesta de texto revisado.

¹ Nota explicativa del CVMP sobre los requisitos de calidad adicionales para los productos que se incorporan a los piensos animales (premezclas medicamentosas) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf

2. Explicación de los datos disponibles

Datos en apoyo de la dosis recomendada

Durante el anterior procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 34 de la Directiva 2001/82/EC (EMA/V/A/037)² el CVMP valoró la eficacia de tilmicosina en conejos y consideró que, a pesar del hecho de que el estudio clínico de campo que empleaba la dosis del producto presentaba algunas deficiencias, los estudios preclínicos y los datos sobre la concentración mínima inhibidora (CMI) indican que la dosis eficaz en el pienso es de 12,5 mg/kg de peso corporal/día durante 7 días en la prevención y el tratamiento de la enfermedad respiratoria provocada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica* en conejos. El CVMP también consideró que los conejos son una especie menor, con problemas específicos en lo que respecta a la disponibilidad de productos veterinarios autorizados para esta especie y consideró la historia del uso y las distintas etapas en la gestión que se incluyen ahora en el RCP armonizado (se recomienda tomar muestras bacteriológicas y realizar pruebas de sensibilidad).

El uso de tilmicosina en conejos por vía oral a 12,5 mg/kg de peso corporal/día durante 7 días demostró que, a partir del segundo día de tratamiento, las concentraciones de tilmicosina alcanzadas en el tejido pulmonar y en los macrófagos alveolares pulmonares eran respectivamente 7 y 400 veces superiores a las alcanzadas en plasma y los niveles elevados se mantuvieron en los tejidos pulmonares durante todo el tratamiento. Los parámetros farmacocinéticos confirman la dosis eficaz de tilmicosina. Esta dosis debe mantenerse mezclando adecuadamente premezclas medicamentosas de diferentes concentraciones en los piensos.

En la respuesta a la lista de preguntas del CVMP se citó el estudio de farmacocinética/farmacodinámica y los datos sobre la CMI apoyan el uso en la enfermedad respiratoria en conejos a dosis de 12,5 mg/kg de peso corporal/día durante 7 días (presentados con anterioridad) que se consideraron aceptables.

Proporción de incorporación

Los titulares de las autorizaciones de comercialización indicaron que la administración de pienso a los conejos para carne se realiza a través de un pienso completo. El tamaño medio de un mezclador de pienso puede estar entre 3 y 5 toneladas y el pienso medicamentoso de conejo se produce en los mismos mezcladores.

Con respecto a los hábitos alimentarios de la especie diana, se sabe que los conejos se alimentan con frecuencia (hasta 30 veces al día con 2–8 g de pienso durante periodos de 4–6 minutos³). Por lo tanto, un conejo de 1,5 kg puede ingerir de media 180 g de pienso al día.. Los animales enfermos consumen menos, siendo aceptable unos 100 g por día.

La dosis aprobada es de 12,5 mg/kg de peso corporal/día durante 7 días, lo que se consigue añadiendo tilmicosina a una tasa de 200 g por tonelada de pienso terminado (equivalente a 200 ppm). Tomando en consideración la información aportada, el CVMP consideró que se cumplía el requisito de que la dosis fuera al menos la mitad de la ración y que podía conseguirse el objetivo de 200 ppm de tilmicosina por tonelada de pienso, con todos los tamaños de los envases de las diferentes potencias (40 g, 100 g y 200 g).

² Dictamen del CVMP tras el procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 34 de Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Prem, Pulmotil 200 VET Premix y denominaciones asociadas (2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/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. En: Association of Exotic Mammal Veterinarians (AEMV) Sessions, Preceedings, 2006

Con respecto a las harinas, las concentraciones son 10 – 13% mayores que la concentración nominal esperada de 200 mg/kg. Estos valores más altos deben someterse a otras consideraciones ya que la dosis aportada sería superior a la dosis diana.

En un estudio presentado sobre la homogeneidad de una premezcla de 200 g, se emplearon dos lotes diferentes de 200 g de premezcla para preparar 4 lotes piloto de pienso medicamentoso (2 lotes de pienso desmenuzado y 2 lotes de pienso granulado). Se demostró homogeneidad ya que el coeficiente de variación fue inferior al 5 % en todos los casos analizados. El contenido en tilmicosina fue de aproximadamente 105 % del valor teórico de 200 ppm para el pienso desmenuzado y el contenido en tilmicosina recuperado del pienso granulado fue de 100 – 103 %. Según los resultados sobre estabilidad, después de 3 meses no se observaron cambios significativos en el aspecto ni en la pérdida por desecación.

No se aportaron datos sobre la incorporación para la premezcla de Tilmicosina a 40 g. Esto se consideró aceptable, ya que la homogeneidad en los piensos medicamentosos se consigue con concentraciones bajas de las premezclas medicamentosas. La proporción de incorporación de premezcla de Tilmicosina a 40 g en el pienso debería ser de 5 kg por tonelada (el requisito de la monografía de la Farmacopea Europea sobre premezclas para piensos medicamentosos para uso veterinario).

En los resultados de un estudio sobre uniformidad del mezclado (con premezclas de tilmicosina a 100 g y 200 g), los resultados sobre homogeneidad obtenidos en tres muestras analizadas por cada lote, no demostraron la presencia de ninguna muestra fuera del intervalo de 85-115% de contenido medio. El contenido medio en los piensos granulados estaba dentro del intervalo de 90-110% del contenido nominal, por lo tanto, se considera demostrada la homogeneidad de los piensos medicamentosos.

Al comparar el contenido en tilmicosina de las harinas durante la prueba de uniformidad del mezclado (es decir, antes de la fase de granulado) con el contenido en tilmicosina de los piensos granulados, se observó un descenso significativo en el contenido en tilmicosina, aunque el descenso estuvo dentro del actual intervalo de aceptación de $\pm 15\%$.

Con respecto a las harinas, el contenido medio no estuvo dentro del intervalo de 90-110% del contenido nominal (180 – 220 ppm), dado que los valores de concentración fueron superiores a la concentración nominal esperada de 200 ppm $\pm 10\%$ (los valores quedaron entre 198,1 – 243,6 ppm). Las concentraciones son 10 – 13% superiores a la concentración nominal esperada de 200 mg/kg. Aunque la demostración de la homogeneidad se consideró aceptable, deben explicarse los valores superiores a los esperados, teniendo en cuenta que, si se administran esas harinas a los animales, la concentración en esos piensos sería mayor que la dosis diana de 200 ppm.

Se describió el acondicionamiento y la granulación. Solo se empleó pienso medicamentoso para conejo preparado con la premezcla de tilmicosina a 100 g. Se consideró válida la realización de pruebas solo en una potencia porque la concentración de tilmicosina en los piensos medicamentosos finales sería de 200 ppm en todos los casos, ya que la homogeneidad de las otras premezclas medicamentosas estaba suficientemente justificada.

Se evaluó la estabilidad del almacenamiento de los gránulos examinando la diferencia en el ensayo de nivel de tilmicosina durante un periodo de 12 semanas a 25 °C/60% de humedad relativa (HR) y 40 °C/70% de HR. Teniendo en cuenta que los resultados sobre la estabilidad de los piensos granulados medicamentosos para conejos eran similares a los obtenidos para los piensos granulados medicamentosos para cerdos, se consideró aceptable un periodo de validez de 3 meses después de la incorporación a los piensos.

Se observó un descenso del contenido en tilmicosina de los piensos granulados medicamentosos para cerdos que contienen más del 30% de trigo. Teniendo en cuenta las características del pienso para conejos empleado para preparar los piensos granulados medicamentosos, se llegó a la conclusión de

que el límite máximo de harina de cereal que puede emplearse en los piensos comerciales para engorde de conejos debería ser inferior al 30% (no es adecuado incluir un 30% de harina de trigo por el riesgo de provocar graves problemas entéricos).

Por consiguiente, como la inclusión de un 30% de harina de trigo en el pienso granulado medicamentoso para conejos no sería adecuada, se consideró que no existirían problemas con la restricción del periodo de validez después de la incorporación en la harina adoptado a través de un procedimiento de división del trabajo porque no es de esperar que este caso se presente en conejos. Dado que la información para el producto es la habitual para cerdos y conejos, se consideró aceptable el periodo de validez de un mes después de la incorporación a pienso granulado que contiene más de un 30% de trigo.

3. Evaluación de los riesgos y los beneficios

Evaluación de los beneficios

Beneficios directos

La dosis eficaz en pienso es de 12,5 mg/kg de peso corporal/día durante 7 días en la prevención y el tratamiento de la enfermedad respiratoria provocada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica* en la especie menor conejos.

Teniendo en cuenta la información suministrada, se considera que el objetivo de 200 g de tilmicosina por tonelada de pienso para conejos granulado (200 ppm) podría alcanzarse con la proporción de incorporación de la premezcla de tilmicosina a 40 g, la premezcla de tilmicosina a 100 g y la premezcla de tilmicosina a 200 g y con los envases de todos los tamaños.

Evaluación de los riesgos

Se ha identificado un riesgo durante la evaluación debido a los elevados valores del contenido en tilmicosina en la harina antes del proceso de acondicionamiento/granulación y no se ha aportado ninguna explicación.

Evaluación de la relación riesgo/beneficio

Se admite que la dosis eficaz en pienso es de 12,5 mg/kg de peso corporal/día durante 7 días en la prevención y el tratamiento de la enfermedad respiratoria provocada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica* en la especie menor conejos.

Se han observado valores altos de contenido en tilmicosina en la harina para conejos antes del proceso de acondicionamiento/granulación. Aunque se confirmó que no se emplearon cantidades excesivas en la formulación, no se ha encontrado justificación para esos resultados y se consideró que los resultados no quedan dentro del intervalo de la normalidad observado en otros estudios sobre pienso.

Conclusión sobre la relación riesgo/beneficio

Con respecto a la dosis recomendada, se admite que la dosis eficaz en pienso es de 12,5 mg por kg de peso corporal/día durante 7 días en la prevención y el tratamiento de la enfermedad respiratoria provocada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica* en la especie menor conejos.

Con respecto a la tasa de incorporación, se considera que se cumple el requisito de que la dosis sea al menos la mitad de la ración y que se puede conseguir el objetivo de 200 ppm de tilmicosina por tonelada de pienso, con todos los tamaños de los envases de las diferentes potencias (40 g, 100 g y 200 g).

A pesar de los resultados no explicados en las pruebas con la harina, se ha considerado que si la harina para conejos se había formulado correctamente con una concentración de 200 ppm (en lugar de los elevados valores documentados), sería de esperar que el contenido en tilmicosina en el pienso granulado todavía estuviera dentro de los valores de la especificación de ± 15 % del valor nominal. Este hecho se apoya además porque los demás datos aportados no han presentado estos problemas hasta la fecha con lotes a escala piloto.

Es necesario explicar los elevados valores de tilmicosina encontrados en el pienso medicamentoso antes del proceso de granulación. El CVMP por lo tanto, solicita que se realicen estudios de estabilidad durante el acondicionamiento/granulación con tres lotes de pienso medicamentoso para conejos, para confirmar si los elevados valores de tilmicosina son resultados habituales (ver el Anexo IV).

Motivos para la modificación del resumen de las características del producto y del etiquetado

Considerando que:

- el CVMP consideró la dosis recomendada y la proporción de incorporación en el alimento para las premezclas para piensos medicamentosos que contienen 40, 100 o 200 g de tilmicosina por kg de premezcla y que se administran a conejos.
- el CVMP consideró que la dosis recomendada en pienso es de 12,5 mg/kg de peso corporal/día durante 7 días para conejos en la prevención y el tratamiento de la enfermedad respiratoria provocada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica*.
- el CVMP consideró los datos aportados con respecto a la proporción de incorporación y admitió que se cumple el requisito de que la dosis sea al menos la mitad de la ración y que se puede conseguir el objetivo de 200 ppm de tilmicosina por tonelada de pienso, con todos los tamaños de los envases de las diferentes potencias (40 g, 100 g y 200 g).
- el CVMP consideró que se han observado valores altos de contenido en tilmicosina en la harina para conejos antes del proceso de acondicionamiento/granulación.

El CVMP ha recomendado introducir modificaciones en la autorización de comercialización para todas las premezclas para pienso medicamentoso que contienen 40, 100 o 200 g de tilmicosina por kg de premezcla y que se administran a conejos (ver el Anexo I) para modificar el resumen de las características del producto y el etiquetado de forma acorde a los cambios recomendados en la información sobre el producto que se incluye en el Anexo III.

La condición de las autorizaciones de comercialización se describe en el Anexo IV.

Anexo III

Modificaciones en las secciones pertinentes del resumen de las características del producto y del etiquetado

Modificaciones en las secciones pertinentes del resumen de las características del producto

Nota: El texto sombreado en gris incluido a continuación no es aplicable para MICLOZAN 200 premix (ver el Anexo I del dictamen)

Resumen de las características del producto

4.9 Cantidades a administrar y vía de administración:

.....

La ingesta del pienso medicamentoso depende del estado clínico de los animales. Para obtener una dosis correcta, la concentración de tilmicosina debe ajustarse en consonancia.

Se debe emplear la fórmula siguiente:

$$\text{kg de premezcla/tonelada pienso} = \frac{\text{tasa de dosis (mg/kg de peso corporal)} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{Ingesta diaria de pienso (kg)} \times \text{potencia de la premezcla (g/kg)}}$$

Conejos

Administrar en el pienso a 12,5 mg/kg de peso corporal/día de tilmicosina (equivalente a 200 ppm en el pienso) durante 7 días.

Indicación	Dosis de tilmicosina	Duración del tratamiento	Proporción de incorporación en el pienso
Prevención y tratamiento de la enfermedad respiratoria	12,5 mg/kg de peso corporal/día	7 días	1 kg de premezcla de tilmicosina a 200 g /tonelada
			2 kg de premezcla de tilmicosina a 100 g/tonelada
			5 kg de premezcla de Tilmicosina a 40 g /tonelada

“Para garantizar la dispersión homogénea del producto, primero debe mezclarse con una cantidad adecuada de los ingredientes del pienso (20 – 50 kg) antes de su incorporación al pienso terminado.

.....

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez después de la incorporación en la harina o en el pienso granulado: 3 meses

Periodo de validez después de la incorporación en el pienso granulado que contiene más del 30% de trigo: 1 mes

.....

Modificaciones en las secciones relevantes del etiquetado

Nota: El texto sombreado en gris incluido a continuación no es aplicable para MICLOZAN 200 premix (ver el Anexo I):

6. INDICACIONES

.....

La ingesta del pienso medicamentoso depende del estado clínico de los animales. Para obtener una dosis correcta, la concentración de tilmicosina debe ajustarse en consonancia.

Se debe emplear la fórmula siguiente:

$$\text{kg de premezcla/tonelada pienso} = \frac{\text{tasa de dosis (mg/kg de peso corporal)} \times \text{de peso corporal (kg)}}{\text{Ingesta diaria de pienso (kg)} \times \text{potencia de la premezcla (g/kg)}}$$

Conejos

Administrar en el pienso a 12,5 mg/kg de peso corporal/día de tilmicosina (equivalente a 200 ppm en el pienso) durante 7 días.

Indicación	Dosis de tilmicosina	Duración del tratamiento	Proporción de incorporación en el pienso
Prevención y tratamiento de enfermedad respiratoria	12,5 mg/kg de peso corporal/día	7 días	1 kg de premezcla de tilmicosina a 200 g /tonelada
			2 kg de premezcla de tilmicosina a 100 g/tonelada
			5 kg de premezcla de Tilmicosina a 40 g /tonelada

“Para garantizar la dispersión homogénea del producto, primero debe mezclarse con una cantidad adecuada de los ingredientes del pienso (20 – 50 kg) antes de su incorporación al pienso terminado.

.....

10. PERIODO DE VALIDEZ

...

Periodo de validez después de la incorporación en la harina o en el pienso granulado: 3 meses

Periodo de validez después de la incorporación en el pienso granulado que contiene más del 30% de trigo: 1 mes

.....

Anexo IV

Condiciones de la autorización de comercialización

Las Autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia deben garantizar, si fuera pertinente, que los titulares de las autorizaciones de comercialización cumplen las siguientes condiciones:

Los titulares de las autorizaciones de comercialización deben realizar estudios de estabilidad durante el acondicionamiento/granulación con tres lotes de pienso medicamentoso para conejos (fabricados usando 200 g de tilmicosina por kg de premezcla) para confirmar que si la harina para conejos está formulada correctamente con una concentración de 200 ppm, el contenido en tilmicosina del pienso granulado seguiría estando dentro del intervalo de la especificación de ± 15 % del valor nominal durante un periodo de 3 meses. Los resultados de estos estudios deberán presentarse ante las autoridades relevantes para su evaluación en un plazo no superior a 12 meses después de la decisión de la Comisión sobre este procedimiento de arbitraje.