

Annexe I

Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, le principe actif, les dosages des médicaments vétérinaires, les espèces animales, les titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État Membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale
Autriche	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels AUTRICHE	Pulmotil G 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Autriche	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels AUTRICHE	Pulmotil G 200 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Belgique	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIQUE	Pulmotil 40 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Belgique	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIQUE	Pulmotil 100 VET Pre- mix	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Belgique	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIQUE	Pulmotil 100 Granules	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins

État Membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale
Belgique	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIQUE	Pulmotil 200 VET Pre- mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Chypre	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolblgasse 8-10 1030 Wien AUTRICHE	Pulmotil pre-mix 200 g/kg, πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή, για χοίρους και κονίκλους.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
République Tchèque	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolblgasse 8-10 1030 Wien AUTRICHE	Pulmotil 200 mg/g pre- mix pro medikaci krmiva	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg ALLEMAGNE	Pulmotil G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg ALLEMAGNE	Pulmotil G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg ALLEMAGNE	Pulmotil G 20% AMV	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins

État Membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale
Danemark	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANEMARK	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Danemark	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANEMARK	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Danemark	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANEMARK	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Grèce	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal HealthKolblgasse 8-10 1030 Wien AUTRICHE	PULMOTIL 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Espagne	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPAGNE	PULMOTIL G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Espagne	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPAGNE	PULMOTIL G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins

État Membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale
Espagne	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPAGNE	PULMOTIL G 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
France	LILLY France 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCE	PULMOTIL TILMICOSINE 40 PORC-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
France	QALIAN 34 Rue Jean Monnet Zi D'Etriche 49500 Serge FRANCE	SANTAMIX TILMICOSINE 40 PORCINS - LAPINS	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
France	SOGEVAL 200 Route de Mayenne Zi des Touches 53000 Laval FRANCE	CONCENTRAT VO 08 TILMICOSINE PORCIN- LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Hongrie	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolblgasse 8-10 1030 Wien AUTRICHE	Pulmotil G 200 gyógypre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Irlande	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ROYAUME-UNI	Pulmotil G40 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins

État Membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale
Irlande	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ROYAUME-UNI	Pulmotil G100 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Irlande	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ROYAUME-UNI	Pulmotil G200 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Italie	ELI LILLY ITALIA SPA VIA GRAMSCI 731/733 - SESTO FIORENTINO - FI ITALIE	PULMOTIL G 200 PRE- MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Italie	CEVA VETEM SpA via Colleoni 15 20041 Agrate Brianza (MB) ITALIE	MICLOZAN 200 PRE-MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAYS-BAS	PULMOTIL® G40 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAYS-BAS	PULMOTIL® G100 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins

État Membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAYS-BAS	PULMOTIL® G200 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
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 tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
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 tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
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 tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Roumanie	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolblgasse 8-10 1030 Wien AUTRICHE	PULMOTIL 200g/kg pre- mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
République Slovaque	Elli Lilly and Company Limited. Speke OperationsFleming RoadSpeke Liverpool L24 9LN ROYAUME-UNI	Pulmotil G 200 pre-mix ad us.vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins

État Membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale
Royaume- Uni	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ROYAUME-UNI	Pulmotil G100 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins
Royaume- Uni	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ROYAUME-UNI	Pulmotil G200 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosine par kg de prémélange	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs, Lapins

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit et de l'étiquetage

Résumé général de l'évaluation scientifique de tous les prémélanges pour aliments médicamenteux, qui contiennent 40, 100 ou 200 g de tilmicosine par kg de prémélange et qui sont administrés aux lapins (*voir Annexe I*)

1. Introduction

Les prémélanges pour aliments médicamenteux contenant 40 g, 100 g ou 200 g de tilmicosine par kg de prémélange, sont des médicaments vétérinaires indiqués chez les porcs pour la prévention et le traitement de la maladie respiratoire due à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* et à d'autres organismes sensibles à la tilmicosine. De plus, ces médicaments vétérinaires sont indiqués chez les lapins pour la prévention et le traitement de la maladie respiratoire due à *Pasteurella multocida* et à *Bordetella bronchiseptica*, sensibles à la tilmicosine.

Le 8 avril 2011, la Commission européenne a formé une saisine au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée, pour tous les prémélanges pour aliments médicamenteux, qui contiennent 40 g, 100 g ou 200 g de tilmicosine par kg de prémélange et qui sont administrés aux lapins. Il a été demandé au CVMP d'émettre un avis sur la dose recommandée et sur les taux d'incorporation dans les aliments pour animaux pour les prémélanges pour aliments médicamenteux, qui contiennent 40 g, 100 g ou 200 g de tilmicosine par kg de prémélange et qui sont administrés aux lapins. Le comité a également été invité à formuler une recommandation sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Il a été demandé aux titulaires des autorisations de mise sur le marché de présenter les éléments suivants:

1. Justification de la dose recommandée et des taux d'incorporation dans les aliments pour animaux, et données pertinentes les étayant, pour les prémélanges pour aliments médicamenteux, qui contiennent 40 g, 100 g ou 200 g de tilmicosine par kg de prémélange et qui sont administrés aux lapins.
2. La note explicative du CVMP sur les exigences de qualité supplémentaires pour les produits destinés à être incorporés dans des aliments pour animaux (prémélanges médicamenteux) (EMA/CVMP/080/95)¹ précise que la dose quotidienne de prémélange médicamenteux doit être contenue dans au moins la moitié de la ration quotidienne des animaux traités. Il convient de présenter la confirmation que cette exigence sera remplie par toutes les tailles de conditionnement pour tous les différents dosages.
3. Comme mentionné dans la note explicative du CVMP (EMA/CVMP/080/95), une description doit être fournie sur la manière dont le prémélange doit être incorporé dans les aliments pour animaux. Les conseils importants donnés dans les informations sur le produit doivent être fournis, accompagnés d'une discussion visant à déterminer s'ils sont en conformité avec la note explicative du CVMP (EMA/CVMP/080/95). Cette discussion doit être étayée par les données appropriées, par exemple des données confirmant l'adéquation des conditions de granulation et démontrant que ces conditions ne modifient pas la durée de conservation fixée pour les aliments médicamenteux (1 mois). Si les conseils existants sont jugés insuffisants, une proposition de révision du texte devra être soumise.

¹ Note explicative du CVMP sur les exigences de qualité supplémentaires pour les produits destinés à être incorporés dans des aliments pour animaux (prémélanges médicamenteux) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf

2. Examen des données disponibles

Données justifiant la dose recommandée

Durant la précédente procédure de saisine au titre de l'article 34 de la directive 2001/82/CE (EMA/V/A/037)², le CVMP a évalué l'efficacité de la tilmicosine chez les lapins et a considéré qu'en dépit du fait que l'étude clinique de terrain portant sur le dosage du produit présentait quelques défauts, les études précliniques et les données de la concentration minimale inhibitrice (CMI) suggéraient que le dosage efficace dans les aliments pour animaux est de 12,5 mg/kg de poids corporel (p.c.)/jour pendant 7 jours dans la prévention et le traitement de la maladie respiratoire due à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica* chez les lapins. Le CVMP a également tenu compte du fait que les lapins sont une espèce mineure, que la disponibilité de produits vétérinaires autorisés pour cette espèce présente des problèmes spécifiques, et il a pris en considération l'historique de l'utilisation et les différentes étapes de gestion figurant désormais dans le RCP harmonisé (un échantillonnage bactériologique et des tests de sensibilité sont recommandés).

L'utilisation de la tilmicosine chez les lapins par voie orale à la dose de 12,5 mg/kg de p.c. /jour pendant 7 jours a montré qu'à partir du second jour de traitement, les concentrations en tilmicosine atteintes dans le tissu pulmonaire et les macrophages des alvéoles pulmonaires étaient supérieures à ceux du plasma, respectivement de 7 et 400 fois, et que des taux élevés étaient maintenus dans les tissus pulmonaires pendant toute la durée du traitement. Les paramètres pharmacocinétiques confirment la dose efficace de tilmicosine. Cette dose doit être maintenue en mélangeant correctement des prémélanges médicamenteux de différentes concentrations avec les aliments destinés aux animaux.

L'étude pharmacocinétique/pharmacodynamique et les données de CMI présentées pour étayer l'utilisation de la tilmicosine dans la maladie respiratoire des lapins à la dose de 12,5 mg/kg de p.c./jour pendant 7 jours (soumises auparavant) ont été mentionnées dans les réponses à la liste des questions du CVMP et ont été jugées acceptables.

Taux d'incorporation

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont indiqué que l'alimentation des lapins producteurs d'aliments est fournie sous forme d'aliments complets. La taille moyenne d'un mélangeur d'aliments peut varier de 3 à 5 tonnes et les aliments complets médicamenteux pour les lapins sont produits dans des mélangeurs de la même taille.

Concernant le comportement alimentaire des espèces cibles, il est connu que les lapins se nourrissent fréquemment (prenant jusqu'à 30 fois par jour 2 à 8 g d'aliments sur des périodes de 4 à 6 minutes³). Ainsi, un lapin de 1,5 kg peut consommer en moyenne 180 g d'aliments par jour. Les animaux malades consomment une quantité moindre, qui reste acceptable même à 100 g par jour.

La dose approuvée est de 12,5 mg/kg de p.c./jour pendant 7 jours, ce qui est atteint en incorporant la tilmicosine à raison de 200 g par tonne d'aliment fini (équivalent à 200 ppm). Tenant compte des informations fournies, le CVMP a considéré que l'exigence que la dose nécessaire doit être contenue dans au moins la moitié de la ration quotidienne était respectée et que le taux visé de 200 ppm de

² Avis du CVMP suite à saisine formée au titre de l'article 34 pour Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix et noms associés (2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/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. In: Association of Exotic Mammal Veterinarians (AEMV) Sessions, Preceedings, 2006

tilmicosine par tonne d'aliments pouvait être atteint pour toutes les tailles de conditionnement des différents dosages (40 g, 100 g et 200 g).

En ce qui concerne les aliments sous forme de farine, les concentrations sont supérieures de 10 à 13 % à la concentration nominale attendue de 200 mg/kg. Ces valeurs plus élevées doivent être considérées plus en détails, car elles conduiraient à une dose supérieure à la dose visée.

Dans une étude présentée pour l'examen de l'homogénéité d'un prémélange de 200 g, deux lots différents de 200 g de prémélange ont été utilisés pour préparer 4 lots pilotes d'aliments médicamenteux (2 lots d'aliments en miettes et 2 lots d'aliments en granulés). L'homogénéité a été démontrée, car le coefficient de variation était inférieur à 5 % dans tous les cas testés. La concentration en tilmicosine était de 105 % environ de la valeur théorique de 200 ppm pour les aliments en miettes et la teneur en tilmicosine trouvée dans les aliments en granulés était de 100 à 103 %. D'après les résultats de stabilité, après 3 mois aucune modification significative n'a été observée concernant l'apparence et la perte par séchage.

Aucune donnée relative à l'incorporation n'a été présentée pour le prémélange Tilmicosine dosé à 40 g. Cela a été jugé acceptable, car l'homogénéité des aliments médicamenteux est obtenue avec de faibles concentrations de prémélanges médicamenteux. Le taux d'incorporation de prémélange Tilmicosine dosé à 40 g dans les aliments serait de 5 kg par tonne (correspondant à l'exigence de la monographie de la Pharmacopée européenne en matière de prémélanges pour des aliments médicamenteux à usage vétérinaire).

Dans une étude de l'uniformité du mélange (menée sur des prémélanges dosés à 100 g et 200 g de tilmicosine), les résultats d'homogénéité obtenus sur dix échantillons analysés par lot ont montré qu'aucun échantillon ne présentait une valeur en dehors de l'intervalle de concentration moyenne de 85 à 115 %. La concentration moyenne dans les aliments en granulés se situait entre 90 et 110 % de la concentration nominale; l'homogénéité de ces aliments médicamenteux est donc considérée comme étant démontrée.

Lors de la comparaison des aliments sous forme de farine, le test d'uniformité du mélange (c'est-à-dire effectué avant la granulation) comparée à celle de la concentration en tilmicosine des aliments en granulés, il a été observé une diminution significative de la teneur en tilmicosine, bien que cette diminution reste dans l'intervalle d'acceptation prédéfini de ± 15 %.

Concernant les aliments sous forme de farine, la teneur moyenne ne se situait pas dans l'intervalle de 90 à 110 % de la teneur nominale (180 à 220 ppm), puisque les valeurs de la concentration étaient supérieures à la concentration nominale attendue de 200 ppm ± 10 % (valeurs des taux comprises entre 198,1 et 243,6 ppm). Les concentrations sont supérieures de 10 à 13 % à la concentration nominale attendue de 200 mg/kg. Alors que la démonstration de l'homogénéité était considérée comme étant acceptable, les valeurs plus élevées que celles attendues nécessitent une explication, compte tenu du fait que si ces aliments sous forme de farine étaient administrés aux animaux, la concentration dans ces aliments serait supérieure à la dose visée de 200 ppm.

Le conditionnement et la granulation ont été décrits. Seuls des aliments médicamenteux pour les lapins préparés avec le prémélange dosé à 100 g de tilmicosine ont été utilisés. Le test effectué sur un seul dosage a été considéré comme valide, car la concentration en tilmicosine dans les aliments médicamenteux finis serait de 200 ppm dans tous les cas, dans la mesure où l'homogénéité des autres prémélanges médicamenteux a été suffisamment justifiée.

La stabilité des granulés pendant le stockage a été évaluée en examinant la différence de teneur en tilmicosine observée lors de dosages effectués sur une période de 12 semaines de stockage à 25 ° C/60 % d'humidité relative (HR) et à 40 ° C/70 % HR. Compte tenu du fait que les résultats de stabilité obtenus pour les aliments médicamenteux en granulés destinés aux lapins étaient similaires à

ceux des aliments médicamenteux en granulés destinés aux porcs, une durée de conservation de 3 mois après l'incorporation dans les aliments a été considérée comme étant acceptable.

Il a été noté une diminution de la teneur en tilmicosine pour les aliments médicamenteux en granulés destinés aux porcs, contenant plus de 30 % de blé. Compte tenu des caractéristiques d'un aliment pour lapins utilisé pour préparer les aliments médicamenteux en granulés, il a été conclu que la limite maximale de farine de céréales pouvant être utilisées dans les aliments du commerce destinés aux lapins d'engraissement doit être inférieure à 30 % (l'incorporation de 30 % de farine de blé n'est pas appropriée en raison du risque d'induction de graves problèmes entériques).

Par conséquent, comme l'incorporation de 30 % de farine de blé dans les aliments médicamenteux en granulés pour les lapins ne serait pas appropriée, il a été considéré qu'il n'y aurait pas de problème concernant la restriction relative à la durée de conservation après l'incorporation dans les farines, adoptée dans le cadre d'une procédure de partage des travaux, car il n'est pas attendu que ce cas se présente chez le lapin. Les informations sur le produit étant communes pour les porcs et les lapins, la durée de conservation d'un mois après incorporation dans les aliments en granulés contenant plus de 30 % de blé a été considérée comme étant acceptable.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Évaluation du bénéfice

Bénéfices directs

Le dosage efficace dans les aliments pour animaux est de 12,5 mg/kg de p.c./jour pendant 7 jours pour la prévention et le traitement de la maladie respiratoire due à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica* chez l'espèce mineure des lapins.

Compte tenu des informations présentées, il est considéré que la dose visée de 200 g de tilmicosine par tonne d'aliments en granulés pour les lapins (200 ppm) pourrait être atteinte avec le taux d'incorporation approprié de prémélange dosé à 40 g de tilmicosine, de prémélange dosé à 100 g de tilmicosine et de prémélange dosé à 200 g de tilmicosine et avec toutes les tailles de conditionnement mentionnées.

Évaluation du risque

Il a été identifié un risque lors de l'évaluation en raison des valeurs élevées de la teneur en tilmicosine dans les aliments sous forme de farine avant le processus de conditionnement/granulation et aucune explication n'a été fournie.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Il est convenu que le dosage efficace dans les aliments pour animaux est de 12,5 mg/kg de p.c./jour pendant 7 jours pour la prévention et le traitement de la maladie respiratoire due à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica* chez l'espèce mineure des lapins.

Des valeurs élevées de la teneur en tilmicosine dans les aliments sous forme de farine pour les lapins ont été observées avant le processus de conditionnement/granulation. Même s'il a été confirmé qu'il n'y avait pas eu d'excédent dans la formulation, aucune justification n'a été trouvée pour ces résultats et il a été considéré que les résultats se situent en dehors de l'intervalle normal observé dans d'autres études d'aliments pour animaux.

Conclusion concernant le rapport bénéfice/risque

Concernant la dose recommandée, il est convenu que le dosage efficace dans les aliments pour animaux est de 12,5 mg/kg de p.c./jour pendant 7 jours pour la prévention et le traitement de la

maladie respiratoire due à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica* chez l'espèce mineure des lapins.

En ce qui concerne les taux d'incorporation, il est considéré que l'exigence que la dose doit être contenue dans au moins la moitié de la ration quotidienne était respectée et que le taux visé de 200 ppm de tilmicosine par tonne d'aliments pouvait être atteint avec toutes les tailles de conditionnement des différents dosages (40 g, 100 g et 200 g).

Indépendamment des résultats élevés inexplicables obtenus dans les essais réalisés sur des aliments sous forme de farine, il a été considéré que si les aliments sous forme de farine pour les lapins étaient correctement formulés avec une teneur de 200 ppm (au lieu des valeurs élevées mentionnées), il est prévu que la concentration en tilmicosine dans les aliments en granulés resterait dans l'intervalle de $\pm 15 \%$ de la valeur normale, indiqué dans les spécifications. Cela était également étayé par l'examen d'autres données présentées, n'indiquant jusqu'ici aucun problème de ce type pour des lots testés à l'échelle d'essais pilotes.

Les valeurs élevées de tilmicosine observées dans les aliments médicamenteux avant le processus de granulation doivent être expliquées. Le CVMP demande dès lors que des études de la stabilité pendant le conditionnement et la granulation soient menées sur trois lots d'aliments médicamenteux pour les lapins, afin de confirmer ou d'infirmer que les concentrations élevées de tilmicosine représentent des résultats caractéristiques (voir Annexe IV).

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit et de l'étiquetage

Considérant que

- le CVMP a examiné la dose recommandée et les taux d'incorporation dans les aliments des prémélanges pour aliments médicamenteux, qui contiennent 40, 100 ou 200 g de tilmicosine par kg de prémélange et qui sont administrés à des lapins;
- le CVMP a estimé que la dose recommandée dans les aliments est de 12,5 mg/kg de p.c./jour pendant 7 jours pour la prévention et le traitement de la maladie respiratoire due à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*;
- le CVMP a examiné les données présentées concernant les taux d'incorporation et a convenu que l'exigence que la dose doit être contenue dans au moins la moitié de la ration quotidienne était respectée et que le taux visé de 200 ppm de tilmicosine par tonne d'aliments pouvait être atteint avec toutes les tailles de conditionnement des différents dosages (40 g, 100 g et 200 g);
- le CVMP a tenu compte du fait que des valeurs élevées de la teneur en tilmicosine des aliments sous forme de farine destinés aux lapins ont été observées avant le processus de conditionnement/granulation,

le CVMP a recommandé des modifications de l'autorisation de mise sur le marché pour tous les prémélanges pour aliments médicamenteux, qui contiennent 40, 100 ou 200 g de tilmicosine par kg de prémélange et qui sont administrés à des lapins (voir Annexe I), afin de modifier le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage conformément aux modifications recommandées pour les informations sur le produit, telles que présentées à l'annexe III.

La condition relative aux autorisations de mise sur le marché est décrite à l'annexe IV.

Annexe III

Modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de l'étiquetage

Modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit

Note: Le texte grisé ne s'applique pas au prémélange MICLOZAN 200 (voir Annexe I de l'avis)

Résumé des caractéristiques du produit

4.9 Posologie et voie d'administration:

.....

La consommation d'aliments médicamenteux dépend de l'état clinique des animaux. La concentration de tilmicosine doit donc être ajustée en vue de garantir une posologie correcte.

Il convient d'utiliser la formule suivante:

kg de prémélange/tonne d'aliments =

$$\frac{\text{posologie (mg/kg de poids corporel)} \times \text{poids corporel (kg)}}{\text{consommation quotidienne d'aliments (kg)} \times \text{dosage du prémélange (g/kg)}}$$

Lapins

À administrer incorporé dans les aliments à la dose de 12,5 mg de tilmicosine par kg de poids corporel par jour (équivalente à 200 ppm dans les aliments) pendant 7 jours.

Indication	Dose de tilmicosine	Durée du traitement	Taux d'incorporation dans les aliments
Prévention et traitement de la maladie respiratoire	12,5 mg/kg de poids corporel/jour	7 jours	1 kg de prémélange dosé à 200 g de tilmicosine /tonne 2 kg de prémélange dosé à 100 g de tilmicosine/tonne 5 kg de prémélange dosé à 40 g de tilmicosine/tonne

Pour assurer une bonne dispersion du produit, il doit d'abord être mélangé avec une quantité appropriée d'ingrédients alimentaires (20 à 50 kg) avant d'être incorporé dans les aliments finis.

.....

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation après incorporation dans des aliments pour animaux sous forme de farine ou en granulés: 3 mois

Durée de conservation après incorporation dans des aliments pour animaux en granulés contenant plus de 30 % de blé: 1 mois

.....

Modifications des rubriques correspondantes de l'étiquetage

Note: Le texte grisé ne s'applique pas au prémélange MICLOZAN 200 (voir Annexe I):

6. INDICATIONS

.....

La consommation d'aliments médicamenteux dépend de l'état clinique des animaux. La concentration de tilmicosine doit donc être ajustée en vue de garantir une posologie correcte.

Il convient d'utiliser la formule suivante:

kg de prémélange/tonne d'aliments =

$$\frac{\text{posologie (mg/kg de poids corporel)} \times \text{poids corporel (kg)}}{\text{consommation quotidienne d'aliments (kg)} \times \text{dosage du prémélange (g/kg)}}$$

Lapins

À administrer incorporé dans les aliments à la dose de 12,5 mg de tilmicosine par kg de poids corporel par jour (équivalente à 200 ppm dans les aliments) pendant 7 jours.

Indication	Dose de tilmicosine	Durée du traitement	Taux d'incorporation dans les aliments
Prévention et traitement de la maladie respiratoire	12,5 mg/kg de poids corporel/jour	7 jours	1 kg de prémélange dosé à 200 g de tilmicosine /tonne
			2 kg de prémélange dosé à 100 g de tilmicosine/tonne
			5 kg de prémélange dosé à 40 g de tilmicosine/tonne

Pour assurer une bonne dispersion du produit, il doit d'abord être mélangé avec une quantité appropriée d'ingrédients alimentaires (20 à 50 kg) avant d'être incorporé dans les aliments finis.

.....

10. DATE DE PÉREMPTION

...

Durée de conservation après incorporation dans des aliments pour animaux sous forme de farine ou en granulés: 3 mois

Durée de conservation après incorporation dans des aliments pour animaux en granulés contenant plus de 30 % de blé: 1 mois

.....

Annexe IV

Conditions de l'autorisation de mise sur le marché

Les autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence le cas échéant, doivent s'assurer que les conditions ci-dessous sont remplies par les titulaires des autorisations de mise sur le marché.

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent mener des études de la stabilité pendant le conditionnement et la granulation sur trois lots d'aliments médicamenteux pour les lapins (fabriqués en utilisant le prémélange dosé à 200 g de tilmicosine par kg de prémélange), afin de confirmer que si les aliments sous forme de farine pour les lapins ont été correctement formulés pour une concentration de tilmicosine de 200 ppm, la teneur en tilmicosine dans les aliments en granulés se situerait toujours dans l'intervalle de ± 15 % de la valeur nominale, indiqué dans les spécifications, pendant une durée de 3 mois. Les résultats de ces études doivent être présentés aux autorités correspondantes pour évaluation, au plus tard 12 mois après la décision de la Commission concernant la présente procédure de saisine.