

Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, del principio attivo, dei dosaggi dei medicinali per uso veterinario, delle specie animali e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale
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	Tilmicosina (fosfato)	100 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
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	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Belgio	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bruxelles BELGIO	Pulmotil 40 VET Pre-mix	Tilmicosina (fosfato)	40 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Belgium	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bruxelles BELGIO	Pulmotil 100 VET Pre-mix	Tilmicosina (fosfato)	100 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Belgio	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bruxelles BELGIO	Pulmotil 100 Granules	Tilmicosina (fosfato)	100 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale
Belgio	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bruxelles BELGIO	Pulmotil 200 VET Pre-mix	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Cipro	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	Pulmotil pre-mix 200 g/kg ,πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή,για χοίρους και κονίκλους.	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Repubblica Ceca	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	Pulmotil 200 mg/g pre-mix pro medikaci krmiva	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Germania	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg GERMANIA	Pulmotil G 40	Tilmicosina (fosfato)	40 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Germania	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg GERMANIA	Pulmotil G 100	Tilmicosina (fosfato)	100 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Germania	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg GERMANIA	Pulmotil G 20% AMV	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale
Danimarca	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANIMARCA	Pulmotil Vet.	Tilmicosina (fosfato)	40 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Danimarca	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANIMARCA	Pulmotil Vet.	Tilmicosina (fosfato)	100 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Danimarca	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANIMARCA	Pulmotil Vet.	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Grecia	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal HealthKolblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	PULMOTIL 200	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Spagna	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPAGNA	PULMOTIL G 40	Tilmicosina (fosfato)	40 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Spagna	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPAGNA	PULMOTIL G 100	Tilmicosina (fosfato)	100 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale
Spagna	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPAGNA	PULMOTIL G 200	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Francia	LILLY France 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCIA	PULMOTIL TILMICOSINE 40 PORC-LAPIN	Tilmicosina (fosfato)	40 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Francia	QALIAN 34 Rue Jean Monnet Zi D'Etriche 49500 Serge FRANCIA	SANTAMIX TILMICOSINE 40 PORCINS - LAPINS	Tilmicosina (fosfato)	40 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Francia	SOGEVAL 200 Route de Mayenne Zi des Touches 53000 Laval FRANCIA	CONCENTRAT VO 08 TILMICOSINE PORCIN-LAPIN	Tilmicosina (fosfato)	40 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Ungheria	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	Pulmotil G 200 gyógypre-mix	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REGNO UNITO	Pulmotil G40 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosina (fosfato)	40 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REGNO UNITO	Pulmotil G100 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosina (fosfato)	100 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REGNO UNITO	Pulmotil G200 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato feedingstuff	Suini, conigli
Italia	ELI LILLY ITALIA SPA VIA GRAMSCI 731/733 - SESTO FIORENTINO - FI ITALIA	PULMOTIL G 200 PRE- MIX	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Italia	CEVA VETEM SpA via Colleoni 15 20041 Agrate Brianza (MB) ITALIA	MICLOZAN 200 PRE-MIX	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Paesi Bassi	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAESI BASSI	PULMOTIL® G40 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosina (fosfato)	40 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Paesi Bassi	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAESI BASSI	PULMOTIL® G100 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosina (fosfato)	100 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale
Paesi Bassi	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAESI BASSI	PULMOTIL® G200 pre-mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato feedingstuff	Suini, conigli
Portogallo	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTOGALLO	Pulmotil G40 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosina (fosfato)	40 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Portogallo	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTOGALLO	Pulmotil G100 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosina (fosfato)	100 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Portogallo	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTOGALLO	Pulmotil G200 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Romania	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	PULMOTIL 200g/kg pre-mix	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Repubblica Slovacca	Eli Lilly and Company Limited. Speke Operations Fleming Road Speke Liverpool L24 9LN REGNO UNITO	Pulmotil G 200 pre-mix ad us.vet.	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato feedingstuff	Suini, conigli

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale
Regno Unito	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REGNO UNITO	Pulmotil G100 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosina (fosfato)	100 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli
Regno Unito	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REGNO UNITO	Pulmotil G200 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosina (fosfato)	200 g di tilmicosina per kg di premiscela	Premiscela per mangime medicato	Suini, conigli

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto e dell'etichettatura

Sintesi generale della valutazione scientifica di tutte le premiscele per mangimi medicati contenenti 40, 100 o 200 g di tilmicosina per kg di premiscela e somministrate ai conigli (v. Allegato I)

1. Introduzione

Le premiscele per mangimi medicati contenenti 40 g, 100 g o 200 g di tilmicosina per kg di premiscela, sono prodotti medicinali per uso veterinario indicati nei suini per la prevenzione e il trattamento di malattie respiratorie causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* e altri organismi sensibili a tilmicosina. Inoltre, questi prodotti medicinali per uso veterinario sono indicati nei conigli per la prevenzione e il trattamento di malattie respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*, suscettibili a tilmicosina.

L'8 aprile 2011, la Commissione europea ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE, e successive modifiche, per tutte le premiscele per mangimi medicati contenuti 40, 100 o 200 g di tilmicosina per kg di premiscela e somministrati ai conigli. Al comitato per i medicinali per uso veterinario (CVMP) è stato demandato un parere sulla dose raccomandata e sui tassi di inclusione nei mangimi di premiscele per mangimi medicati contenenti 40, 100 o 200 g di tilmicosina per kg di premiscela e somministrati ai conigli. In aggiunta al CVMP è stato richiesto di indicare se le autorizzazioni all'immissione in commercio debbano essere mantenute, modificate, sospese o ritirate.

Ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di fornire quanto segue:

1. giustificazione e dati di supporto pertinenti per dose raccomandata e tassi di inclusione nei mangimi per premiscele per mangimi medicati contenuti 40, 100 o 200 g di tilmicosina per kg di premiscela e somministrati ai conigli;
2. la nota orientativa del CVMP sui requisiti di qualità aggiuntivi per prodotti destinati ad essere incorporati in mangimi per animali (premiscele medicate) (EMA/CVMP/080/95)¹ stabilisce che la dose quotidiana delle premiscele medicate deve essere contenuta in almeno metà della razione quotidiana degli animali sotto trattamento. La conferma che questo requisito è stato rispettato deve figurare sulle confezioni di qualsiasi dimensione e per tutti i dosaggi differenti;
3. come descritto nella nota orientativa del CVMP (EMA/CVMP/080/95) deve essere fornita una descrizione del modo in cui la premiscela deve essere incorporata nel mangime. Il relativo parere riportato nella documentazione relativa al prodotto deve essere fornito assieme a una discussione sulla sua coerenza rispetto alla nota orientativa del CVMP (EMA/CVMP/080/95). Questa discussione deve essere corroborata con dati idonei, ossia dati che confermano l'adeguatezza delle condizioni di pellettatura e che dimostrano che queste condizioni non hanno effetti sulla durata di conservazione concessa per i mangimi medicati (1 mese). Se il parere esistente non è ritenuto sufficiente deve essere presentata una proposta di revisione del testo.

¹ Nota orientativa del CVMP sui requisiti aggiuntivi di qualità per prodotti destinati a essere incorporati in mangimi per animali (premiscele medicate) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf

2. Discussione dei dati disponibili

Dati a supporto della dose raccomandata

Nel corso della precedente procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE (EMA/V/A/037)² il CVMP ha valutato l'efficacia di tilmicosina nei conigli e ha ritenuto che, sebbene lo studio clinico sul campo che utilizzava un dosaggio del prodotto presentasse delle carenze, gli studi pre-clinici e dati della concentrazione minima inibente (MIC) suggerivano che per la prevenzione e il trattamento della malattia respiratoria causata da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* nei conigli, il dosaggio efficace nel mangime è di 12,5 mg/kg di peso corporeo/giorno per 7 giorni. Il CVMP ha ritenuto inoltre che i conigli sono specie minori con problemi specifici riguardanti la disponibilità di prodotti per uso veterinario autorizzati per questa specie e ha considerato la storia dell'utilizzo di varie fasi di gestione che attualmente figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) armonizzato (si raccomandano campionatura batteriologica e test di suscettibilità).

L'utilizzo per via orale di tilmicosina nei conigli a una dose di 12,5 mg/kg di peso corporeo/giorno per 7 giorni ha mostrato che, dal secondo giorno di trattamento, le concentrazioni di tilmicosina nel tessuto polmonare e nei macrofagi alveolari polmonari superavano quelle presenti nel plasma di 7 e 400 volte rispettivamente e alti livelli si mantenevano nei tessuti polmonari per l'intera durata del trattamento. I parametri farmacocinetici confermano la dose efficace di tilmicosina. Questa dose deve essere mantenuta attraverso una corretta miscelazione nei mangimi delle premiscele medicate a diverse concentrazioni.

Lo studio farmacocinetico/farmacodinamico e i dati MIC favorevoli all'utilizzo nella malattia respiratoria nei conigli a una dose di 12,5 mg/kg di peso corporeo/giorno per 7 giorni (presentati in precedenza) hanno trovato riscontro nelle risposte all'elenco di domande del CVMP e sono stati ritenuti accettabili.

Tassi di inclusione

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno riferito che la somministrazione di mangimi a conigli destinati alla produzione alimentare avviene attraverso mangimi completi. La dimensione media di un miscelatore per mangimi può variare da 3 a 5 tonnellate e mangimi medicati completi per conigli sono prodotti in miscelatori della stessa dimensione.

Per quanto riguarda il comportamento alimentare della specie destinataria, è noto che i conigli si alimentano di frequente (fino a 30 volte al giorno con 2–8 g di mangime in intervalli di 4–6 minuti³). Di modo che un coniglio di 1,5 kg può consumare in media 180 g di mangime al giorno. Animali malati consumano di meno, con una dose accettabile di 100 g al giorno.

La dose approvata è di 12,5 mg/kg di peso corporeo/giorno per 7 giorni che si ottiene incorporando tilmicosina a un tasso di 200 g per tonnellata di mangime finito (equivalente a 200 ppm). Tenendo conto delle informazioni fornite, il CVMP ha ritenuto che era rispettato il requisito secondo cui la dose deve essere almeno la metà della razione quotidiana e che l'obiettivo di 200 ppm di tilmicosina per tonnellata di mangime poteva essere raggiunto con confezioni di qualsiasi dimensione e dosaggio differente (da 40, 100 e 200 g).

² Parere del CVMP in seguito a una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34 su Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix e denominazioni associate (2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pulmotil_Premix_34/WC500036654.pdf

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

Riguardo alle razioni per pasto, le concentrazioni sono del 10–13% superiori alla concentrazione nominale prevista di 200 mg/kg. Questi valori più alti richiedono ulteriore considerazione perché porterebbero a una dose di riferimento più elevata.

In uno studio presentato sull'omogeneità di una premiscela di 200 g furono usati due lotti diversi di premiscela da 200 g per preparare quattro lotti pilota di mangime medicato (due lotti di mangime sfarinato e due lotti di mangime pellettato). L'omogeneità è stata dimostrata poiché il coefficiente di variazione era inferiore al 5% in tutti i casi testati. Il contenuto di tilmicosina era intorno al 105% del valore teorico di 200 ppm per mangime sfarinato e il recupero del contenuto di tilmicosina nel mangime pellettato era del 100–103%. Secondo i risultati di stabilità, dopo tre mesi non era stata osservata alcuna variazione significativa in termini di aspetto e perdita all'essiccazione.

Non è stato fornito alcun dato sull'incorporazione per premiscela con tilmicosina 40 g. Ciò è stato ritenuto accettabile perché l'omogeneità dei mangimi medicati si ottiene con basse concentrazioni di premiscele medicate. Il tasso di incorporazione nel mangime premiscelato con tilmicosina 40 g sarebbe di 5 kg per tonnellata (requisiti della monografia della Farmacopea europea per le premiscele per mangimi medicati per uso veterinario).

I risultati di uno studio di uniformità della miscelazione (con premiscele contenenti tilmicosina a 100 e 200 g) i risultati dell'omogeneità ottenuti da dieci campioni analizzati per lotto, hanno mostrato che nessun campione era al di fuori dell'intervallo di 85–115% del contenuto medio. Il contenuto medio nei mangimi pellettati rientrava fra 90–110% del contenuto nominale di modo che l'omogeneità dei mangimi pellettati è stata considerata dimostrata.

Nel confrontare il contenuto di tilmicosina nelle razioni per pasto durante il test di uniformità della miscelazione (cioè prima della pellettatura) rispetto al contenuto di tilmicosina dei mangimi pellettati, è stata rilevata una significativa diminuzione del contenuto di tilmicosina, anche se la diminuzione era nell'intervallo di accettazione prefissato del $\pm 15\%$.

Riguardo alle razioni per pasto, il contenuto medio non era nell'intervallo del 90–110% del contenuto nominale (180–220 ppm) essendo i valori della concentrazione più alti rispetto alla concentrazione nominale prevista di 200 ppm $\pm 10\%$ (valori tra 198,1–243,6 ppm). Le concentrazioni sono del 10–13% più alte rispetto alla concentrazione nominale prevista di 200 mg/kg. Sebbene la dimostrazione dell'omogeneità sia stata considerata accettabile, i valori più alti del previsto devono essere chiariti, tenendo conto del fatto che se quelle razioni fossero somministrate agli animali, la concentrazione in quei mangimi sarebbe più alta della dose di riferimento di 200 ppm.

Condizionamento e pellettatura sono stati descritti. È stato utilizzato solo mangime medicato per conigli preparato con premiscela con tilmicosina 100 g. Il controllo di un solo dosaggio è stato ritenuto valido perché la concentrazione di tilmicosina nei mangimi medicati finali sarebbe di 200 ppm in tutti i casi, dal momento che l'omogeneità delle altre premiscele medicate era sufficientemente giustificata.

La stabilità della conservazione in pellet è stata valutata esaminando la differenza nel livello di tilmicosina rilevato in un periodo di 12 settimane a 25 °C/umidità relativa (UR) 60% e 40 °C/UR 70%. Tenendo conto del fatto che i risultati di stabilità dei mangimi medicati pellettati per conigli erano simili a quelli ottenuti per mangimi pellettati medicati per suini, è stata considerata accettabile una durata di conservazione di tre mesi dopo l'incorporazione nei mangimi.

È stata rilevata una diminuzione del contenuto di tilmicosina per mangimi pellettati medicati per suini contenenti oltre il 30% di cereali. Tenendo conto delle caratteristiche di un mangime per conigli usato per preparare mangimi medicati pellettati, si è concluso che il limite massimo di farine di frumento che può essere usato nei mangimi commerciali per ingrassare i conigli dovrebbe essere inferiore al 30% (l'inclusione del 30% di farina di frumento non è indicata, per il rischio di innescare gravi problemi enterici).

Di conseguenza, poiché l'inclusione del 30% di farina di frumento nei mangimi medicati pellettati per conigli non sarebbe appropriata, è stato ritenuto che non ci sarebbe alcun problema a una limitazione della durata di conservazione dopo l'incorporazione in una razione da adottare attraverso una procedura di condivisione del lavoro perché non era previsto che quel caso si presentasse nei conigli. Poiché le informazioni sul prodotto sono comuni per suini e conigli, una durata di conservazione di un mese dopo l'incorporazione in mangimi pellettati contenenti oltre il 30% di frumento è stata considerata accettabile.

3. Valutazione rischi-benefici

Valutazione dei benefici

Benefici diretti

Nella prevenzione e nel trattamento della malattia respiratoria da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* il dosaggio efficace nel mangime è di 2,5 mg/kg di peso corporeo/giorno per 7 giorni per la specie minore dei conigli.

Tenendo conto delle informazioni fornite, è stato ritenuto che l'obiettivo di 200 g di tilmicosina per tonnellata di mangime pellettato per conigli (200 ppm) si poteva raggiungere con il tasso di inclusione appropriato della premiscela con tilmicosina 40 g, tilmicosina 100 g e tilmicosina 200 g e con confezioni di tutte le dimensioni menzionate.

Valutazione dei rischi

Nel corso della valutazione è stato identificato un rischio dovuto ad alti valori di contenuto di tilmicosina nella razione prima del processo di condizionamento/pellettatura e non è stata fornita alcuna spiegazione.

Valutazione del rapporto benefici/rischi

Nella prevenzione e nel trattamento della malattia respiratoria da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* è convenuto che la dose efficace nel mangime è di 2,5 mg/kg di peso corporeo/giorno per 7 giorni nella specie minore dei conigli.

Alti valori del contenuto di tilmicosina nella razione di mangime per conigli sono stati osservati prima del processo di condizionamento/pellettatura. Anche se è stato confermato che non si era verificato un sovradosaggio nella formulazione, non è stata trovata alcuna giustificazione per questi risultati ed è stato ritenuto che simili risultati non ricadono nell'intervallo normale osservato in altri studi sui mangimi.

Conclusioni sul rapporto benefici/rischi

Con riferimento alla dose raccomandata nella prevenzione e nel trattamento della malattia respiratoria da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*, è stato convenuto che il dosaggio efficace nel mangime è di 2,5 mg/kg di peso corporeo/giorno per 7 giorni nella specie minore dei conigli.

Per quanto riguarda i tassi di inclusione è stato considerato rispettato il requisito che impone una dose pari ad almeno la metà della razione quotidiana e che l'obiettivo di 200 ppm di tilmicosina per tonnellata di mangime poteva essere raggiunto per confezioni di tutte le dimensioni e differenti concentrazioni (40 g, 100 g e 200 g).

Indipendentemente dal fatto che rimangono non chiariti gli elevati risultati nei campioni delle razioni, è stato ritenuto che se la razione di mangime per conigli è correttamente formulata con una concentrazione di 200 ppm (invece dei valori alti riportati) si potrebbe prevedere che il contenuto di tilmicosina nel mangime pellettato sarebbe comunque entro l'intervallo delle specifiche di $\pm 15\%$ del

valore nominale. Ciò vale a maggior ragione se si considera che gli ulteriori dati forniti che non hanno finora posto questo tipo di problemi con lotti su scala pilota.

Gli alti valori di tilmicosina nel mangime medicato prima del processo di pellettatura esigono un ulteriore chiarimento. Il CVMP quindi, chiede che siano condotti studi di stabilità sul condizionamento/pellettatura con tre lotti di mangimi medicati per conigli tesi a confermare se alti valori di tilmicosina siano o meno risultati rappresentativi (v. Allegato IV).

Motivi delle modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto e dell'etichettatura.

Considerato che:

- il CVMP ha esaminato la dose raccomandata e i tassi di inclusione nei mangimi per le premiscele per mangimi medicati contenenti 40, 100 o 200 g di tilmicosina per kg di premiscela, somministrate ai conigli;
- il CVMP ha ritenuto che per la prevenzione e il trattamento della malattia respiratoria da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* nei conigli la dose raccomandata nel mangime è pari a 12,5 mg/kg di peso corporeo/giorno per 7 giorni;
- il CVMP ha esaminato i dati forniti relativamente ai tassi di inclusione e ha convenuto che il requisito della dose pari ad almeno la metà della razione quotidiana era stato rispettato e che l'obiettivo di 200 ppm di tilmicosina per tonnellata di mangime poteva essere raggiunto per confezioni di tutte le dimensioni e di diverso dosaggio (40, 100 e 200 g);
- il CVMP ha ritenuto che alti valori del contenuto di tilmicosina nella razione di mangime per conigli sono stati osservati prima del processo di condizionamento/pellettatura.

Il CVMP ha raccomandato delle modifiche all'autorizzazione all'immissione in commercio per tutte le premiscele per mangimi medicati contenenti 40, 100 o 200 g di tilmicosina per kg di premiscela e somministrate ai conigli (v. Allegato I) ai fini di portare il riassunto delle caratteristiche del prodotto e l'etichettatura in linea con le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto come esposto nell'Allegato III.

La condizione per le autorizzazioni all'immissione in commercio è descritta all'Allegato IV.

Allegato III

Modifiche alle sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto ed etichettatura

Modifiche alle sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Nota: Il testo sottostante su sfondo grigio non è applicabile alla premiscela MICLOZAN 200 (v. Allegato I del parere)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.9 Dosaggi e via di somministrazione

.....

L'assunzione di mangime medicato dipende dalla condizione clinica degli animali. Per ottenere un dosaggio corretto la concentrazione di tilmicosina deve essere regolata di conseguenza.

Applicare la formula seguente:

$$\text{kg premiscela/tonnellata di mangime} = \frac{\text{Tasso di dose (mg/kg di peso corporeo)} \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{Assunzione quotidiana di mangime (kg)} \times \text{dosaggio di premiscela (g/kg)}}$$

Conigli

Somministrare nel mangime a una dose di 12,5 mg/kg di peso corporeo/giorno (equivalente a 200 ppm nel mangime) per 7 giorni.

Indicazione	Dose di tilmicosina	Durata del trattamento	Tasso di inclusione nel mangime
Prevenzione e trattamento della malattia respiratoria	12,5 mg/kg di peso corporeo/giorno	7 giorni	Premiscela di 1 kg di tilmicosina a 200 g /tonnellata
			Premiscela di 2 kg di tilmicosina a 100 g /tonnellata
			Premiscela di 5 kg di tilmicosina a 40 g /tonnellata

“Per assicurare la completa dispersione del prodotto, si raccomanda di miscelarlo con un'adeguata quantità di ingredienti del mangime (20–50 kg) prima di incorporarlo nel mangime finito.

.....

6.3 Durata di conservazione

Durata di conservazione dopo l'incorporazione in razioni o mangime pellettato: 3 mesi.

Durata di conservazione dopo l'incorporazione in mangime pellettato contenente oltre il 30% di frumento: 1 mese.

.....

Modifiche alle sezioni pertinenti dell'etichettatura

Nota: Il testo sottostante su sfondo grigio non è applicabile alla premiscela MICLOZAN 200 (v. Allegato I):

6. INDICAZIONI

.....

L'assunzione di mangime medicato dipende dalla condizione clinica degli animali. Per ottenere un dosaggio corretto la concentrazione di tilmicosina deve essere regolata di conseguenza.

Applicare la formula seguente:

$$\begin{aligned} &\text{kg di premiscela/tonnellata di mangime} = \\ &\frac{\text{Tasso di dose (mg/kg di peso corporeo)} \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{Assunzione quotidiana di mangime (kg)} \times \text{dosaggio della premiscela (g/kg)}} \end{aligned}$$

Conigli

Somministrare nel mangime a una dose di 12,5 mg/kg di peso corporeo/giorno (equivalente a 200 ppm nel mangime) per 7 giorni.

Indicazione	Dose di tilmicosina	Durata del trattamento	Tasso di inclusione nel mangime
Prevenzione e trattamento della malattia respiratoria	12,5 mg/kg di peso corporeo/giorno	7 giorni	Premiscela di 1 kg di tilmicosina a 200 g /tonnellata
			Premiscela di 2 kg di tilmicosina a 100 g /tonnellata
			Premiscela di 5 kg di tilmicosina a 40 g /tonnellata

“Per assicurare la completa dispersione del prodotto, è bene miscelarlo con un'adeguata quantità di ingredienti del mangime (20–50 kg) prima di incorporarla nel mangime finito.

.....

10. DATA DI SCADENZA

...

Durata di conservazione dopo l'incorporazione in razioni o mangime pellettato: 3 mesi.

Durata di conservazione dopo l'incorporazione in mangime pellettato contenente oltre il 30% di frumento: 1 mese.

.....

Allegato IV

Condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio

Le autorità nazionali competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento interessato, devono assicurare che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio soddisfino le seguenti condizioni:

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono condurre studi di stabilità di condizionamento/pellettatura su tre lotti di mangime medicato per conigli (fabbricati usando 200 g di tilmicosina per kg di premiscela) per confermare che, se la razione di mangime per conigli fosse correttamente formulata con una concentrazione di 200 ppm, il contenuto di tilmicosina nel mangime pellettato sarebbe comunque nell'intervallo delle specifiche di $\pm 15\%$ del valore nominale in un periodo di 3 mesi. I risultati di questi studi devono essere presentati alle autorità competenti per la valutazione non oltre 12 mesi dopo la decisione della Commissione su questa procedura di deferimento.