

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI DOSAGGI DEI
MEDICINALI VETERINARI, DELLE SPECIE ANIMALI, LE VIE DI
SOMMINISTRAZIONE, I TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

40 g di tilmicosina per 1000 g

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Belgio	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgium	Pulmotil 40 VET Premix	Premiscelato per mangime medicato	40 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Germania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Germany	Pulmotil G 40 AMV	Premiscelato per mangime medicato	40 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Germania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Germany	Pulmotil G 40 Granulat	Premiscelato per mangime medicato	40 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Danimarca	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Denmark	Pulmotil Vet	Premiscelato per mangime medicato	40 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Spagna	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Spain	PULMOTIL 40	Premiscelato per mangime medicato	40 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Francia	Lilly France SA Départament Elanco Santé Animale 13 Rue Pagès 92158 Suresnes Cedex France	Pulmotil Tilmicosine 40 Porcins	Premiscelato per mangime medicato	40 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale

Irlanda	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Pulmotil G40 Premix	Premiscelato per mangime medicato	40 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Paesi Bassi	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten The Netherlands	Pulmotil G40 premix	Premiscelato per mangime medicato	40 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Portogallo	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G40 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Premiscelato per mangime medicato	40 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale

100 g di tilmicosina per 1000 g

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	PULMOTIL Prämix 10% - Granulat für Schweine	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Belgio	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgium	Pulmotil 100 VET Premix	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Belgio	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52-Bte Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgium	Pulmotil 100 Granules	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Germania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Germany	Pulmotil G 100 AMV	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Germania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Germany	Pulmotil G 100	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Danimarca	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Denmark	Pulmotil Vet	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale

Danimarca	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Denmark	Pulmotil Vet Oralt pulver	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Spagna	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Spain	PULMOTIL 100	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Irlanda	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Pulmotil G100 Premix	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Italia	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Florence Italia	PULMOTIL G100 PREMIX	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Lussemburgo	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue del'Etuve 52-Bte 1Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgium	Pulmotil 100 Vet Premix	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Paesi Bassi	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten The Netherlands	Pulmotil G100 premix	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale

Portogallo	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G100 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Regno Unito	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Pulmotil G100 Premix	Premiscelato per mangime medicato	100 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale

200 g di tilmicosina per 1000 g

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Pulmotil Prämix 20%	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini, conigli	Orale
Belgio	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgium	Pulmotil 200 VET Premix	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini, conigli	Orale
Repubblica ceca	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	PULMOTIL 200 prm. ad us. vet.	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Cipro	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	Pulmotil G200 Premix	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 100 g	Suini	Orale
Germania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Germany	Pulmotil G 20% AMV	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale

Germania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Germany	Pulmotil G 20%	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Danimarca	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Denmark	Pulmotil Vet	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Grecia	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	Pulmotil 200 medicated premix	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Spagna	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Spain	PULMOTIL 200	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Ungheria	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	Pulmotil G 200 premix	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Irlanda	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Pulmotil G200 Premix	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale

Italia	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Florence Italia	PULMOTIL G200 PREMIX	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini, conigli	Orale
Lettonia	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	Pulmotil 200 premix	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Lussemburgo	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue del'Etuve 52-Bte 1Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgium	Pulmotil 200 Vet Premix	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini, conigli	Orale
Paesi Bassi	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten The Netherlands	Pulmotil G200 premix	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Polonia	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	Pulmontil 200	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Portogallo	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G200 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale

Romania	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	Pulmotil 200 Vet Premix	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale
Repubblica slovacca	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	PULMOTIL G 200	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini da ingrasso	Orale
Regno Unito	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Pulmotil G200 Premix	Premiscelato per mangime medicato	200 g di tilmicosina per 1000 g	Suini	Orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DELL' ETICHETTATURA

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI PULMOTIL VET PREMIX

1. Introduzione

Pulmotil VET Premix per mangime medicato è attualmente registrato in 19 Stati membri dell'UE a tre diversi dosaggi (40 g, 100 g e 200 g per kg). La maggior parte delle autorizzazioni all'immissione in commercio è stata approvata con procedure nazionali. Tuttavia, sono state concesse autorizzazioni all'immissione in commercio anche attraverso due procedure di mutuo riconoscimento separate aventi come Stati membri di riferimento l'Italia e l'Irlanda.

Questo deferimento si riferiva alle divergenti decisioni nazionali prese dagli Stati membri in merito al Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix e denominazioni associate, sollevato dal Belgio.

I principali paragrafi di discrepanza degli esistenti Riassunti delle caratteristiche del prodotto (non esaustivi) sono:

- 4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione: in alcuni Stati membri, il prodotto è indicato per i conigli e in altri no.
- 4.9 Posologia e via di somministrazione: la dose raccomandata da somministrare e la durata del trattamento variano tra uno Stato membro e l'altro.
- 4.11 Tempo(i) di attesa: per i suini, il tempo di attesa concesso per il prodotto varia tra uno Stato membro e l'altro da 7 a 21 giorni prima della macellazione

2. Discussione

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno presentato su richiesta del CVMP:

- un elenco esaustivo delle differenze tra i Riassunti delle caratteristiche del prodotto del medicinale autorizzato negli Stati membri;
- una proposta di armonizzazione delle informazioni sul prodotto (Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo), tenendo conto dell'orientamento più recente;
- i dati pertinenti disponibili che confermano tali informazioni sul prodotto armonizzate proposte.

Efficacia nei suini

Il CVMP ha valutato per l'uso preventivo uno studio pilota, quattro studi di determinazione della dose e 12 sperimentazioni sul campo. Per l'uso terapeutico, sono stati valutati i risultati degli studi sul campo inclusi nei due Programmi europei di sperimentazioni cliniche sul campo (9 studi sul campo nella prima fase e 10 studi sul campo nella seconda fase) e di altri due studi sul campo.

Il CVMP accetta che sia stata dimostrata un'ipotesi di efficacia ad una dose compresa tra 8 e 16 mg/kg peso corporeo/die di tilmicosina (equivalenti a 200 - 400 ppm nel mangime) per un periodo di 15 - 21 giorni per la prevenzione e il trattamento delle infezioni respiratorie nei suini.

In riferimento ai patogeni coinvolti, il microrganismo *Haemophilus parasuis* deve essere eliminato. Si può accettare la seguente indicazione: Prevenzione e trattamento delle malattie respiratorie causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* e da altri organismi sensibili alla tilmicosina nei suini.

Efficacia nei conigli

I conigli sono stati approvati come specie di destinazione solo in Austria, Belgio, Italia e Lussemburgo per Pulmotil 200 Vet premix. Il CVMP ha valutato un metodo farmacocinetico/farmacodinamico per sostenere l'impiego nelle malattie respiratorie dei conigli ed un solo studio clinico, unitamente ai dati bibliografici e di farmacovigilanza presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Per quanto riguarda i punti in cui il Riassunto delle caratteristiche del prodotto in Austria e in Italia include indicazioni che coprono le malattie enteriche causate da Clostridi, il CVMP conclude che non sono stati forniti dati a sostegno di tale indicazione.

Per quanto riguarda il rapporto rischi/benefici per le specie di destinazione conigli, il CVMP ritiene che il rapporto rischi/benefici sia favorevole:

- nonostante lo studio clinico sul campo usando il dosaggio del prodotto presenti delle carenze, gli studi preclinici e i recenti dati sulle concentrazioni minime inibenti (MIC) suggeriscono che il dosaggio efficace nel mangime è pari a 12,5 mg/kg per 7 giorni nella prevenzione e nel trattamento delle malattie respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* nei conigli;
- il coniglio è una specie minore, con particolari problemi di disponibilità di medicinali veterinari autorizzati;
- la storia d'impiego e le varie fasi terapeutiche attualmente illustrate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato (si raccomandano campionamento batteriologico e antibiogramma).

Il CVMP ritiene accettabili:

- a) l'indicazione per l'uso nei conigli: Prevenzione e trattamento delle malattie respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* sensibili alla tilmicosina.
- b) la posologia e via di somministrazione: Somministrato nel mangime a 12 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo/die (equivalenti a 200 ppm nel mangime) per 7 giorni.

Tempi d'attesa

La proposta dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di armonizzare il tempo di attesa per entrambe le specie sulla base degli studi principali sui residui presentati può essere accettata:

Suini: 21 giorni
Conigli: 4 giorni

Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: i 2 anni proposti sono accettabili.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 3 mesi; non è incluso nella proposta dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, ma fa parte dell'autorizzazione all'immissione in commercio di 3 Stati membri.

Per quanto riguarda il "periodo di validità dopo inserimento nel mangime sfarinato e/o pellettato" il CVMP non può accettare la proposta dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio "3 mesi, ad eccezione del mangime medicato contenente il 30% di grano, nel qual caso la validità si riduce ad 1 mese". Anche se la tilmicosina sembra avere una stabilità accettabile per 3 mesi a 25 °C nei mangimi di tipo sfarinato, nei mangimi pellettati si comporta diversamente. L'improvvisa riduzione dell'efficacia dopo un mese a 25 °C per la tilmicosina nei mangimi pellettati con concentrazioni di grano superiori al 30% è preoccupante. Farebbe presagire che potrebbero esserci

altri componenti (ad es. altri cereali) che potrebbero produrre lo stesso effetto dal momento che il motivo di questa perdita di attività non è stato spiegato nella documentazione presentata ed è rimasto sconosciuto. In conclusione, il periodo di validità dopo inserimento nel mangime sfarinato e/o pellettato raccomandato per entrambe le specie di destinazione è di 1 mese.

Armonizzazione del Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Laddove le indicazioni nei conigli sono limitate alle infezioni respiratorie, il CVMP può accettare questa ipotesi. Il CVMP può anche accettare le dosi proposte sia nei suini che nei conigli dal momento che queste sono in linea con quelle utilizzate negli studi sperimentali e sul campo.

Il CVMP raccomanda di apportare ulteriori modifiche al Riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio:

- Indicazioni per i suini: Eliminare il microrganismo *Haemophilus parasuis*
- Controindicazioni: Inserire una nuova dichiarazione in merito all'ipersensibilità alla tilmicosina
- Inserire una nuova dichiarazione relativa all'uso prudente: Vista la probabile variabilità (tempi, geografica) nell'insorgenza della resistenza dei batteri alla tilmicosina, si raccomanda di eseguire campionamento batteriologico e antibiogramma
- Modificare le precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali
- Due frasi devono essere aggiunte al punto 4.9: In conformità alle informazioni fornite, si è osservato che, prima dell'inserimento nel mangime finito, è stata eseguita una precedente miscela con una quantità adatta di mangime. Inoltre, la temperatura delle condizioni di pellettatura non ha superato i 75 °C
- Il tasso di inclusione nel mangime stabilito alle tabelle (4.9) sarebbe diverso per ciascun dosaggio del prodotto
- Il riferimento alle pule di riso deve essere eliminato dal Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Per quanto riguarda l'elenco degli eccipienti, si osserva che la differenza delle formulazioni dei diversi dosaggi del prodotto debba essere risolta usando Riassunti delle caratteristiche del prodotto distinti per ciascun dosaggio del prodotto.
- Deve essere aggiunto il periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario
- Il periodo di validità dopo inserimento nel mangime sfarinato e/o pellettato: 1 mese
- La descrizione della natura e composizione del confezionamento primario deve essere armonizzata

Considerati i motivi del deferimento e la risposta fornita dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, il CVMP conclude che il rapporto rischi/benefici del prodotto è favorevole per l'uso sia nei suini che nei conigli purché siano apportate le modifiche raccomandate al Riassunto delle caratteristiche del prodotto e alle informazioni sul prodotto (Allegato 1).

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DELL'ETICHETTATURA

Considerando che

- l'efficacia contro le infezioni causate da *Haemophilus parasuis* nei suini non è stata confermata;
- le controindicazioni devono comprendere una dichiarazione in merito all'ipersensibilità alla tilmicosina;
- vista la probabile variabilità (tempi, geografica) dell'insorgenza della resistenza dei batteri alla tilmicosina, si raccomanda di eseguire campionamento batteriologico e antibiogramma;
- le precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali devono essere modificate;

- devono essere fornite informazioni sulla pre-miscelazione prima dell'inserimento in pellet e sulla temperatura delle condizioni della pellettatura;
- il tasso di inclusione nel mangime stabilito sarebbe diverso per ciascun dosaggio del prodotto;
- il riferimento alle pule di riso deve essere eliminato;
- deve essere aggiunto il periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario;
- il periodo di validità dopo inserimento nel mangime sfarinato e/o pellettato dimostrato è di 1 mese;
- la descrizione della natura e composizione del confezionamento primario deve essere armonizzata;
- il Riassunto delle caratteristiche del prodotto completo deve essere armonizzato nel contesto di questa procedura di deferimento,

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio i cui Riassunto delle caratteristiche del prodotto e dell'etichettatura sono illustrati all'interno dell'Allegato III di Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix e denominazioni associate.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Da compilare a livello nazionale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio(i) attivo(i):

Tilmicosina (come fosfato) 40 g/kg

Principio(i) attivo(i):

Tilmicosina (come fosfato) 100 g/kg

Principio(i) attivo(i):

Tilmicosina (come fosfato) 200 g/kg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Premiscelato per mangime medicato.

Materiale granulare scorrevole di colore tra marroncino giallastro e marroncino rossastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Suini e conigli

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Suini: prevenzione e trattamento di malattie respiratorie causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* e altri organismi sensibili alla tilmicosina.

Conigli: prevenzione e trattamento di malattie respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*, sensibili alla tilmicosina.

4.3 Controindicazioni

Non consentire l'accesso a mangimi contenenti tilmicosina a cavalli o altri *Equidae*. I cavalli alimentati con mangimi medicati con tilmicosina possono manifestare segni di tossicità con letargia, anoressia, riduzione del consumo di mangime, feci molli, coliche, distensione addominale e morte.

Non usare in caso di ipersensibilità alla tilmicosina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

In condizioni pratiche, per la gestione di epidemie di malattie respiratorie è riconosciuto che gli animali con affezioni acute sono inappetenti e richiedono terapia parenterale.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

L'uso inappropriato del prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla tilmicosina e può ridurre l'efficacia del trattamento con sostanze correlate alla tilmicosina.

Considerare le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali durante l'uso del prodotto.

A causa di probabile variabilità (temporale, geografica) nella comparsa di resistenza batterica alla tilmicosina, si raccomandano campionamenti batteriologici e test di suscettibilità.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali

- La tilmicosina può indurre irritazione. I macrolidi, come la tilmicosina, possono inoltre provocare ipersensibilità (allergia) in seguito a iniezione, inalazione, ingestione o contatto cutaneo o oculare. L'ipersensibilità alla tilmicosina può provocare reazioni crociate ad altri macrolidi e viceversa. Le reazioni allergiche a queste sostanze possono, occasionalmente, essere gravi; evitare pertanto il contatto diretto.
- Per evitare l'esposizione durante la preparazione del mangime medicato, indossare tute, occhiali di sicurezza, guanti impenetrabili e un respiratore a mezza maschera monouso conforme allo standard europeo EN149 o un respiratore riutilizzabile conforme allo standard europeo EN140 con un filtro conforme allo standard EN143. Non mangiare, bere o fumare quando si manipola il prodotto. Lavarsi le mani dopo l'uso.
- In caso di ingestione accidentale, sciacquare immediatamente la bocca con acqua e rivolgersi al medico. In caso di contatto cutaneo accidentale, lavare accuratamente con acqua e sapone. In caso di contatto oculare accidentale, sciacquare gli occhi con abbondante acqua corrente pulita.
- Non maneggiare il prodotto in caso di allergia ai suoi ingredienti.
- Se si sviluppano sintomi in seguito a esposizione, quali eruzione cutanea, rivolgersi al medico e mostrargli questa avvertenza. Il gonfiore della faccia, delle labbra e degli occhi o la difficoltà di respirazione sono sintomi più gravi che richiedono immediato consulto medico.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

In casi molto rari, in animali che ricevono mangimi medicati il consumo di cibo può diminuire (compreso il rifiuto del cibo). Questo effetto è temporaneo.

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La sicurezza della tilmicosina non è stata determinata in cinghiali riproduttori.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Non note.

4.9 Posologia e via di somministrazione

La quantità assunta di mangime medicato dipende dalle condizioni cliniche degli animali. Per ottenere un dosaggio corretto è necessario adattare la concentrazione di tilmicosina di conseguenza.

Usare la formula seguente:

$$\text{kg premiscelato/tonnellata mangime} = \frac{\text{rateo di dose (mg/kg peso corporeo)} \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{assunzione di cibo quotidiana (kg)} \times \text{concentrazione premiscelato (g/kg)}}$$

Suini

Somministrare nel mangime alla dose di 8 - 16 mg/kg peso corporeo/die di tilmicosina (equivalenti a 200 - 400 ppm nel mangime) per un periodo di 15 - 21 giorni.

Indicazione	Dose di tilmicosina	Durata del trattamento	Rateo di inclusione nel mangime
Prevenzione e trattamento di malattie respiratorie	8 - 16 mg/kg peso corporeo/die	Da 15 a 21 giorni	1-2 kg Pulmotil 200 Vet Premiscelato /tonnellata
			2-4 kg Pulmotil 100 Vet Premiscelato /tonnellata
			5-10 kg Pulmotil 40 Vet Premiscelato /tonnellata

Conigli

Somministrare nel mangime alla dose di 12 mg/kg peso corporeo/die di tilmicosina (equivalenti a 200 ppm nel mangime) per 7 giorni.

Indicazione	Dose di tilmicosina	Durata del trattamento	Rateo di inclusione nel mangime
Prevenzione e trattamento di malattie respiratorie	12 mg/kg peso corporeo/die	7 giorni	1 kg Pulmotil 200 Vet Premiscelato /tonnellata
			2 kg Pulmotil 100 Vet Premiscelato /tonnellata
			5 kg Pulmotil 40 Vet Premiscelato /tonnellata

Allo scopo di garantire la dispersione accurata del prodotto, miscelarlo anzitutto con un'opportuna quantità di mangime prima dell'incorporazione nel mangime finito.

Il prodotto può essere incorporato in mangime in pellet, preconizionato per il periodo di tempo minimo a una temperatura non superiore a 75 °C.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Non sono stati osservati sintomi di sovradosaggio in suini alimentati con una razione contenente livelli di tilmicosina di fino a 80 mg/kg di peso corporeo (equivalenti a 2000 ppm nel mangime o dieci volte la dose raccomandata) per 15 giorni.

4.11 Tempo(i) di attesa

Suini: 21 giorni

Conigli: 4 giorni

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: antibatterici per uso sistemico, macrolidi.
Codice ATCvet: QJ01FA91.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La tilmicosina è un antibiotico semisintetico appartenente al gruppo dei macrolidi e si ritiene agisca sulla sintesi proteica. Possiede un'azione batteriostatica, ma a concentrazioni elevate può essere battericida. Questa attività antibatterica viene esercitata prevalentemente contro microrganismi Gram-positivi, con attività contro alcuni microrganismi Gram-negativi e *Mycoplasma* di origine bovina, porcina, ovina e aviaria. In particolare la sua attività è stata dimostrata contro i seguenti microrganismi:

Suini: Mycoplasma hyopneumoniae, Pasteurella multocida, Actinobacillus pleuropneumoniae
Conigli: Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus e Bordetella bronchoseptica

Evidenze scientifiche suggeriscono che i macrolidi agiscono in modo sinergico con il sistema immunitario ospite. I macrolidi sembrano aumentare l'uccisione dei batteri da parte dei fagociti. La tilmicosina ha dimostrato di inibire *in vitro* la replicazione del virus della sindrome riproduttiva e respiratoria del suino in macrofagi alveolari in modo dose-dipendente.

È stata osservata resistenza crociata tra la tilmicosina e altri macrolidi e la lincomicina.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Suini:

Assorbimento: somministrata ai suini per via orale a una dose di 400 mg di tilmicosina/kg di mangime (equivalente a circa 21,3 mg di tilmicosina/kg peso corporeo/die), la tilmicosina si sposta rapidamente dal siero in aree a basso pH. La massima concentrazione sierica ($0,23 \pm 0,08$ µg/ml) è stata rilevata il giorno 10 di assunzione del farmaco, ma non sono state rilevate concentrazioni superiori al limite di quantificazione (0,10 µg/ml) in 3 dei 20 animali esaminati. Le concentrazioni polmonari aumentavano rapidamente tra il giorno 2 e il giorno 4, ma non si ottenevano variazioni significative dopo quattro giorni di dosaggio. La concentrazione massima nel tessuto polmonare ($2,59 \pm 1,01$ µg/ml) è stata rilevata il giorno 10 di assunzione del farmaco.

Somministrata a una dose di 200 mg di tilmicosina/kg di mangime (equivalente a circa 11,0 mg/kg/die), sono state rilevate concentrazioni plasmatiche superiori al limite di quantificazione (0,10 µg/ml) in 3 dei 20 animali esaminati. Sono stati rilevati livelli quantificabili di tilmicosina nel tessuto polmonare; la concentrazione massima ($1,43 \pm 1,13$ µg/ml) è stata registrata il giorno 10 dell'assunzione del farmaco.

Distribuzione: in seguito alla somministrazione orale, la tilmicosina viene distribuita in tutto l'organismo; livelli particolarmente elevati vengono riscontrati nei polmoni e nei macrofagi del tessuto polmonare. Viene distribuita anche nei tessuti epatici e renali.

Conigli:

Assorbimento: somministrata ai conigli per via orale come dose singola di 12 mg di tilmicosina/kg p.c., si osserva un rapido assorbimento. Le concentrazioni massime venivano raggiunte in 30 minuti, la C_{max} ottenuta era pari a 0,35 µg/ml. Le concentrazioni plasmatiche di tilmicosina diminuivano a 0,1 µg/ml entro 2 ore e a 0,02 µg/ml dopo 8 ore. L'emivita di eliminazione era di 22 ore.

Distribuzione: in seguito alla somministrazione orale, la tilmicosina viene distribuita in tutto l'organismo; livelli particolarmente elevati vengono riscontrati nei polmoni. Dopo 5 giorni di trattamento con mangime medicato alla dose di 200 ppm di Pulmotil, le concentrazioni di tilmicosina nei tessuti polmonari erano pari a 192 ± 103 µg/g.

Applicabile a entrambe le specie:

Biotrasformazione: si formano vari metaboliti, quello predominante è denominato T1. Tuttavia, per la maggior parte la tilmicosina viene escreta immutata.

Eliminazione: in seguito alla somministrazione orale, la tilmicosina viene escreta principalmente attraverso la bile nelle feci, ma una piccola percentuale viene escreta nell'urina.

Proprietà ambientali

La principale via di esposizione ambientale è nel letame applicato ai terreni agricoli come fertilizzante. La tilmicosina si degrada/declina lentamente nel suolo. Pertanto, per proteggere il terreno e le acque freatiche il letame suino non deve essere sparso su pascoli e se viene utilizzato su terreni arabili, dissodare a una profondità di 30 cm. Le valutazioni ambientali hanno dimostrato che non si prevede alcun impatto ambientale se Pulmotil Premiscelato viene utilizzato secondo le indicazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**6.1 Elenco degli eccipienti**

Per i prodotti contenenti 40 e 100 g di tilmicosina/kg:

Tutoli di mais macinati
Olio di semi di soia (come indicato nella Farm. Eur.)
Farina di tegumenti di soia

Per i prodotti contenenti 200 g di

Tutoli di mais macinati
Olio di semi di soia

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere incorporato in mangimi contenenti bentonite.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 3 mesi
Periodo di validità dopo inserimento nel mangime sfarinato e/o pellettato: 1 mese

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in un luogo asciutto.
Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.
Proteggere dalla luce solare diretta.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

I prodotti contenenti 40 e 100 g di tilmicosina/kg sono confezionati, alternativamente:

1. in sacchetti di polietilene/poliammide/polietilene (rivestimento interno) contenenti 10 kg di prodotto, oppure
2. in sacchetti di carta/polietilene/alluminio/polietilene/carta contenenti 2 kg, 5 kg o 10 kg di prodotto.

Il prodotto contenente 200 g di tilmicosina/kg è confezionato, alternativamente:

1. in sacchetti di polietilene/poliammide/polietilene (rivestimento interno) contenenti 10 kg di prodotto, oppure

2. in sacchetti preformati con fondo quadrato da 1 kg realizzati utilizzando un laminato carta/polietilene/alluminio/polietilene/carta chiusi con cucitura o termosigillati

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo.

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

Vedere paragrafo Proprietà ambientali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

{Da implementare a livello nazionale}

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

{Da implementare a livello nazionale}

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Da compilare a livello nazionale

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Principio(i) attivo(i):

Tilmicosina (come fosfato) 40 g/kg

Principio(i) attivo(i):

Tilmicosina (come fosfato) 100 g/kg

Principio(i) attivo(i):

Tilmicosina (come fosfato) 200 g/kg

3. FORMA FARMACEUTICA

Premiscelato per mangime medicato

4. CONFEZIONI

Premiscelato 40 g/kg:

2 kg, 5 kg e 10 kg

Premiscelato 100 g/kg:

2 kg, 5 kg e 10 kg

200 g/kg: 1 kg e 10 kg

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini

Conigli

6. INDICAZIONE(I)

Suini: prevenzione e trattamento di malattie respiratorie causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* e altri organismi sensibili alla tilmicosina.

Conigli: prevenzione e trattamento di malattie respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*, sensibili alla tilmicosina.

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso nel mangime.

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo sul retro del sacchetto.

Suini

Somministrare nel mangime alla dose di 8 - 16 mg/kg peso corporeo/die di attività di tilmicosina (equivalenti a 200 - 400 ppm nel mangime) per un periodo di 15 - 21 giorni.

Conigli

Somministrare nel mangime alla dose di 12 mg/kg peso corporeo/die di tilmicosina (equivalenti a 200 ppm nel mangime) per 7 giorni.

Il medicinale non deve essere incorporato in mangimi contenenti bentonite.

Allo scopo di garantire la dispersione accurata del prodotto, miscelarlo anzitutto con un'opportuna quantità di mangime prima dell'incorporazione nel mangime finito.

Il prodotto può essere incorporato in mangime in pellet, preconizionato per il periodo di tempo minimo a una temperatura non superiore a 75 °C.

8. TEMPO DI ATTESA

Suini: 21 giorni
Conigli: 4 giorni

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Non consentire l'accesso al mangime medicato contenente tilmicosina a cavalli o altri equini.

Le persone con nota ipersensibilità alla tilmicosina devono evitare contatti con il medicinale veterinario.

Durante la miscelazione del medicinale veterinario e la manipolazione del mangime medicato, evitare il contatto diretto con gli occhi, la pelle e le mucose. Utilizzare una speciale attrezzatura protettiva.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli l'etichetta.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD Dopo l'apertura, usare entro 3 mesi

Una volta incorporato nel mangime sfarinato o pellettato, usare il prodotto entro 1 mese

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in un luogo asciutto.

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Proteggere dalla luce solare diretta.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, se pertinente
--

Solo per uso veterinario
Da vendersi soltanto dietro prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI"
--

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

{Da implementare a livello nazionale}

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

{Da implementare a livello nazionale}

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE
--

Lotto