

## **Bijlage I**

**Lijst met namen, farmaceutische vormen, werkzame stof, sterkten van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten en houders van de vergunningen voor het in de handel brengen in de lidstaten**

| <b>Lidstaat<br/>EU/EER</b> | <b>Houder van de vergunning<br/>voor het in de handel brengen</b>                                                       | <b>Naam</b>                                                                                        | <b>INN</b>                   | <b>Sterkte</b>                     | <b>Farmaceutische<br/>vorm</b>    | <b>Diersoort<br/>en</b> |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>België</b>              | <b>Eli Lilly Benelux N.V.<br/>Elanco Animal Health</b><br>Rue de l'Etuve 52<br>Stoofstraat 52<br>1000 Brussel<br>BELGIË | Pulmotil 40 VET Pre-mix                                                                            | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 40 g tilmicosine<br>per kg premix  | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>België</b>              | <b>Eli Lilly Benelux N.V.<br/>Elanco Animal Health</b><br>Rue de l'Etuve 52<br>Stoofstraat 52<br>1000 Brussel<br>BELGIË | Pulmotil 100 VET Pre-<br>mix                                                                       | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 100 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>België</b>              | <b>Eli Lilly Benelux N.V.<br/>Elanco Animal Health</b><br>Rue de l'Etuve 52<br>Stoofstraat 52<br>1000 Brussel<br>BELGIË | Pulmotil 100 Granules                                                                              | Tilmicosin (as<br>phosphate) | 100 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>België</b>              | <b>Eli Lilly Benelux N.V.<br/>Elanco Animal Health</b><br>Rue de l'Etuve 52<br>Stoofstraat 52<br>1000 Brussel<br>BELGIË | Pulmotil 200 VET Pre-<br>mix                                                                       | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Cyprus</b>              | <b>Eli Lilly Regional Operations<br/>GmbH</b><br>Elanco Animal Health<br>Kolblgasse 8-10<br>1030 Wien<br>OOSTENRIJK     | Pulmotil pre-mix 200<br>g/kg ,πρόμιγμα για<br>φαρμακούχο<br>ζωοτροφή,για χοίρους<br>και κονίκλους. | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Denemarken</b>          | <b>Elanco Animal Health<br/>Eli Lilly Danmark A/S</b><br>Nybrovej 110<br>DK-2800 Kongens                                | Pulmotil Vet.                                                                                      | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 40 g tilmicosine<br>per kg premix  | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |

| <b>Lidstaat<br/>EU/EER</b> | <b>Houder van de vergunning<br/>voor het in de handel brengen</b>                                                         | <b>Naam</b>                           | <b>INN</b>                   | <b>Sterkte</b>                     | <b>Farmaceutische<br/>vorm</b>    | <b>Diersoort<br/>en</b> |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
|                            | Lyngby<br>DENEMARKEN                                                                                                      |                                       |                              |                                    |                                   |                         |
| <b>Denemarken</b>          | <b>Elanco Animal Health<br/>Eli Lilly Danmark A/S</b><br>Nybrovej 110<br>DK-2800 Kongens<br>Lyngby<br>DENEMARKEN          | Pulmotil Vet.                         | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 100 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Denemarken</b>          | <b>Elanco Animal Health<br/>Eli Lilly Danmark A/S</b><br>Nybrovej 110<br>DK-2800 Kongens<br>Lyngby<br>DENEMARKEN          | Pulmotil Vet.                         | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Duitsland</b>           | <b>Lilly Deutschland GmbH</b><br>Abt. Elanco Animal Health<br>Werner-Reimers-Str. 2-4<br>D-61352 Bad Homburg<br>DUITSLAND | Pulmotil G 40                         | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 40 g tilmicosine<br>per kg premix  | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Duitsland</b>           | <b>Lilly Deutschland GmbH</b> Abt.<br>Elanco Animal Health<br>Werner-Reimers-Str. 2-4<br>D-61352 Bad Homburg<br>DUITSLAND | Pulmotil G 100                        | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 100 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Duitsland</b>           | <b>Lilly Deutschland GmbH</b><br>Abt. Elanco Animal Health<br>Werner-Reimers-Str. 2-4<br>D-61352 Bad Homburg<br>DUITSLAND | Pulmotil G 20% AMV                    | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Frankrijk</b>           | <b>LILLY France</b><br>13 Rue Pages<br>92158 Suresnes<br>Cedex<br>FRANKRIJK                                               | PULMOTIL TILMICOSINE<br>40 PORC-LAPIN | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 40 g tilmicosine<br>per kg premix  | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |

| <b>Lidstaat<br/>EU/EER</b> | <b>Houder van de vergunning<br/>voor het in de handel brengen</b>                                                                                        | <b>Naam</b>                                            | <b>INN</b>                   | <b>Sterkte</b>                     | <b>Farmaceutische<br/>vorm</b>    | <b>Diersoort<br/>en</b> |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>Frankrijk</b>           | <b>QALIAN</b><br>34 Rue Jean Monnet<br>Zi D'Etriche<br>49500 Serge<br>FRANKRIJK                                                                          | SANTAMIX TILMICOSINE<br>40 PORCINS - LAPINS            | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 40 g tilmicosine<br>per kg premix  | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Frankrijk</b>           | <b>SOGIVAL</b><br>200 Route de Mayenne<br>Zi des Touches<br>53000 Laval<br>FRANKRIJK                                                                     | CONCENTRAT VO 08<br>TILMICOSINE PORCIN-<br>LAPIN       | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 40 g tilmicosine<br>per kg premix  | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Griekenland</b>         | <b>Eli Lilly Regional Operations<br/>GmbH</b> Elanco Animal<br>HealthKolblgasse 8-10<br>1030 Wien<br>OOSTENRIJK                                          | PULMOTIL 200                                           | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Hongarije</b>           | <b>Eli Lilly Regional Operations<br/>GmbH</b><br>Elanco Animal Health<br>Kolblgasse 8-10<br>1030 Wien<br>OOSTENRIJK                                      | Pulmotil G 200<br>gyógypre-mix                         | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Ierland</b>             | <b>Eli Lilly and Company Ltd<br/>Elanco Animal Health</b><br>Lilly House<br>Priestly Road<br>Basingstoke<br>Hampshire<br>RG24 9NL<br>VERENIGD KONINKRIJK | Pulmotil G40 Pre-mix for<br>medicated feedingstuff     | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 40 g tilmicosine<br>per kg premix  | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Ierland</b>             | <b>Eli Lilly and Company Ltd<br/>Elanco Animal Health</b><br>Lilly House<br>Priestly Road<br>Basingstoke<br>Hampshire<br>RG24 9NL                        | Pulmotil G100 Pre-mix<br>for medicated<br>feedingstuff | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 100 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |

| Lidstaat<br>EU/EER | Houder van de vergunning<br>voor het in de handel brengen                                                                                                | Naam                                                               | INN                          | Sterkte                            | Farmaceutische<br>vorm            | Diersoort<br>en      |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
|                    | VERENIGD KONINKRIJK                                                                                                                                      |                                                                    |                              |                                    |                                   |                      |
| <b>Ierland</b>     | <b>Eli Lilly and Company Ltd<br/>Elanco Animal Health</b><br>Lilly House<br>Priestly Road<br>Basingstoke<br>Hampshire<br>RG24 9NL<br>VERENIGD KONINKRIJK | Pulmotil G200 Pre-mix<br>for medicated<br>feedingstuff             | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen |
| <b>Italië</b>      | <b>ELI LILLY ITALIA SPA</b><br>VIA GRAMSCI<br>731/733 - SESTO FIORENTINO -<br>FI<br>ITALIË                                                               | PULMOTIL G 200 PRE-<br>MIX                                         | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen |
| <b>Italië</b>      | <b>CEVA VETEM SpA</b><br>via Colleoni 15<br>20041 Agrate Brianza (MB)<br>ITALIË                                                                          | MICLOZAN 200 PRE-MIX                                               | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen |
| <b>Nederland</b>   | <b>Eli Lilly Nederland B.V.</b><br>Elanco Animal Health<br>Grootslag 1-5<br>3991 RA Houten<br>NEDERLAND                                                  | PULMOTIL® G40 pre-<br>mix voor gemedicineerd<br>voer voor varkens  | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 40 g tilmicosine<br>per kg premix  | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen |
| <b>Nederland</b>   | <b>Eli Lilly Nederland B.V.</b><br>Elanco Animal Health<br>Grootslag 1-5<br>3991 RA Houten<br>NEDERLAND                                                  | PULMOTIL® G100 pre-<br>mix voor gemedicineerd<br>voer voor varkens | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 100 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen |

| <b>Lidstaat<br/>EU/EER</b> | <b>Houder van de vergunning<br/>voor het in de handel brengen</b>                                                                               | <b>Naam</b>                                                                                                                            | <b>INN</b>                   | <b>Sterkte</b>                     | <b>Farmaceutische<br/>vorm</b>    | <b>Diersoort<br/>en</b> |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>Nederland</b>           | <b>Eli Lilly Nederland B.V.</b> Elanco<br>Animal Health<br>Grootslag 1-5<br>3991 RA Houten<br>NEDERLAND                                         | PULMOTIL® G200 pre-<br>mix voor gemedicineerd<br>voer voor varkens                                                                     | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Oostenrijk</b>          | <b>Richter Pharma AG</b><br>Feldgasse 19<br>A-4600 Wels<br>OOSTENRIJK                                                                           | Pulmotil G 100 g/kg<br>Arzneimittel-<br>Vormischung zur<br>Herstellung von<br>Fütterungsarzneimitteln<br>für Schweine und<br>Kaninchen | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 100 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Oostenrijk</b>          | <b>Richter Pharma AG</b><br>Feldgasse 19<br>A-4600 Wels<br>OOSTENRIJK                                                                           | Pulmotil G 200 g/kg<br>Arzneimittel-<br>Vormischung zur<br>Herstellung von<br>Fütterungsarzneimitteln<br>für Schweine und<br>Kaninchen | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Portugal</b>            | <b>Lilly Portugal – Produtos<br/>Farmacêuticos, Lda.</b><br>Rua Cesário Verde, nº5- piso 4<br>Linda-a-Pastora<br>2790 – 326 QUEIJAS<br>PORTUGAL | Pulmotil G40 Pré-mistura<br>medicamentosa para<br>alimento medicamentoso<br>para suínos e coelhos                                      | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 40 g tilmicosine<br>per kg premix  | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Portugal</b>            | <b>Lilly Portugal – Produtos<br/>Farmacêuticos, Lda.</b><br>Rua Cesário Verde, nº5- piso 4<br>Linda-a-Pastora<br>2790 – 326 QUEIJAS<br>PORTUGAL | Pulmotil G100 Pré-<br>mistura medicamentosa<br>para alimento<br>medicamentoso para<br>suínos e coelhos                                 | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 100 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |

| <b>Lidstaat<br/>EU/EER</b> | <b>Houder van de vergunning<br/>voor het in de handel brengen</b>                                                                               | <b>Naam</b>                                                                                            | <b>INN</b>                   | <b>Sterkte</b>                     | <b>Farmaceutische<br/>vorm</b>    | <b>Diersoort<br/>en</b> |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>Portugal</b>            | <b>Lilly Portugal – Produtos<br/>Farmacêuticos, Lda.</b><br>Rua Cesário Verde, nº5- piso 4<br>Linda-a-Pastora<br>2790 – 326 QUEIJAS<br>PORTUGAL | Pulmotil G200 Pré-<br>mistura medicamentosa<br>para alimento<br>medicamentoso para<br>suínos e coelhos | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Roemenië</b>            | <b>Eli Lilly Regional Operations<br/>GmbH</b><br>Elanco Animal Health<br>Kolblgasse 8-10<br>1030 Wien<br>OOSTENRIJK                             | PULMOTIL 200g/kg<br>pre-mix                                                                            | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Slowakije</b>           | <b>Elli Lilly and Company<br/>Limited.</b> Speke<br>OperationsFleming RoadSpeke<br>Liverpool<br>L24 9LN<br>VERENIGD KONINKRIJK                  | Pulmotil G 200 pre-mix<br>ad us.vet.                                                                   | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Spanje</b>              | <b>ELANCO VALQUÍMICA, S.A.</b><br>Avda. de la Industria 30<br>28108 Alcobendas<br>Madrid<br>SPANJE                                              | PULMOTIL G 40                                                                                          | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 40 g tilmicosine<br>per kg premix  | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Spanje</b>              | <b>ELANCO VALQUÍMICA, S.A.</b><br>Avda. de la Industria 30<br>28108 Alcobendas<br>Madrid<br>SPANJE                                              | PULMOTIL G 100                                                                                         | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 100 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Spanje</b>              | <b>ELANCO VALQUÍMICA, S.A.</b><br>Avda. de la Industria 30<br>28108 Alcobendas<br>Madrid<br>SPANJE                                              | PULMOTIL G 200                                                                                         | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |

| <b>Lidstaat<br/>EU/EER</b>       | <b>Houder van de vergunning<br/>voor het in de handel brengen</b>                                                                                        | <b>Naam</b>                                            | <b>INN</b>                   | <b>Sterkte</b>                     | <b>Farmaceutische<br/>vorm</b>    | <b>Diersoort<br/>en</b> |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>Tsjechische<br/>Republiek</b> | <b>Eli Lilly Regional Operations<br/>GmbH</b><br>Elanco Animal Health<br>Kolbgasse 8-10<br>1030 Wien<br>OOSTENRIJK                                       | Pulmotil 200 mg/g pre-<br>mix pro medikaci krmiva      | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Verenigd<br/>Koninkrijk</b>   | <b>Eli Lilly and Company Ltd<br/>Elanco Animal Health</b><br>Lilly House<br>Priestly Road<br>Basingstoke<br>Hampshire<br>RG24 9NL<br>VERENIGD KONINKRIJK | Pulmotil G100 Pre-mix<br>for Medicated<br>Feedingstuff | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 100 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |
| <b>Verenigd<br/>Koninkrijk</b>   | <b>Eli Lilly and Company Ltd<br/>Elanco Animal Health</b><br>Lilly House<br>Priestly Road<br>Basingstoke<br>Hampshire<br>RG24 9NL<br>VERENIGD KONINKRIJK | Pulmotil G200 Pre-mix<br>for Medicated<br>Feedingstuff | Tilmicosin<br>(as phosphate) | 200 g tilmicosine<br>per kg premix | Premix voor<br>gemedicineerd voer | Varkens,<br>konijnen    |

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en de etikettering**

# **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van alle premixen voor gemedicineerd voer met 40, 100 of 200 g tilmicosine per kg premix en toegediend aan konijnen (zie bijlage I)**

## **1. Inleiding**

De premixen voor gemedicineerd voer met 40 g, 100 g of 200 g tilmicosine per kg premix zijn geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die zijn geïndiceerd bij varkens voor de preventie en behandeling van luchtwegaandoeningen veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* en andere voor tilmicosine gevoelige organismen. Daarnaast zijn deze diergeneesmiddelen geïndiceerd bij konijnen voor de preventie en behandeling van luchtwegaandoeningen veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*, die gevoelig zijn voor tilmicosine.

Op 8 april 2011 zette de Europese Commissie een verwijzing krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, in gang voor alle premixen voor gemedicineerd voer met 40, 100 of 200 g tilmicosine per kg premix en toegediend aan konijnen. Het CVMP werd verzocht een advies op te stellen over de aanbevolen dosis en de bijmenghoeveelheden in voer voor premixen voor gemedicineerd voer met 40, 100 of 200 g tilmicosine per kg premix en toegediend aan konijnen. Het Comité werd ook gevraagd om advies uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, dan wel ingetrokken.

De houders van de handelsvergunningen werd verzocht het volgende te overleggen:

1. Onderbouwing van en relevante ondersteunende gegevens voor de aanbevolen dosis en de bijmenghoeveelheden in voer voor premixen voor gemedicineerd voer met 40, 100 of 200 g tilmicosine per kg premix en toegediend aan konijnen.
2. In de 'Note for guidance on additional quality requirements for products intended for incorporation into animal feedingstuffs (medicated pre-mixes)' (EMA/CVMP/080/95)<sup>1</sup> van het CVMP staat vermeld dat de dagelijkse dosis van de gemedicineerde premix aanwezig moet zijn in ten minste de helft van het dagelijkse rantsoen van de dieren die worden behandeld. Er dient te worden bekrachtigd dat alle verpakkingen van alle verschillende sterkten aan deze eis zullen voldoen.
3. Zoals uiteengezet in de Note for guidance (EMA/CVMP/080/95) van het CVMP moet een beschrijving worden gegeven over de wijze waarop de premix moet worden verwerkt in het voer. Het relevante advies uit de literatuur over het product moet worden overgelegd, tegelijk met een discussie over de vraag of dit in overeenstemming is met de Note for guidance (EMA/CVMP/080/95) van het CVMP. Deze discussie moet worden ondersteund met de juiste gegevens, d.w.z. gegevens die de geschiktheid van de pelletiseringsomstandigheden bevestigen en waaruit blijkt dat deze omstandigheden niet de toegekende houdbaarheid voor het gemedicineerde voer (1 maand) verkorten. Indien het bestaande advies niet voldoende wordt geacht, moet een voorstel voor tekstherziening worden ingediend.

---

<sup>1</sup> CVMP Note for Guidance on additional quality requirements for products intended for incorporation into animal feedingstuffs (medicated premixes) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004466.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf)

## 2. Discussie van de beschikbare gegevens

### Ondersteunende gegevens voor de aanbevolen dosis

Het CVMP heeft tijdens een eerdere verwijzingsprocedure krachtens artikel 34 van Richtlijn 2001/82/EG (EMEA/V/A/037)<sup>2</sup> de werkzaamheid van tilmicosine bij konijnen beoordeeld en was van oordeel dat het klinische veldonderzoek waarbij de aanbevolen dosering van het product werd gebruikt weliswaar tekortkomingen vertoonde, maar dat de preklinische onderzoeken en de MIC-gegevens (*Minimal Inhibitory Concentration*) erop wezen dat 12,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen de werkzame dosering in voer is bij de preventie en behandeling van luchtwegaandoeningen bij konijnen veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*. Het CVMP overwoog ook dat konijnen een kleinere diersoort vormen, met specifieke problemen wat betreft de beschikbaarheid van goedgekeurde diergeneesmiddelen voor deze soort en overwoog het consumptiepatroon en de diverse beheerstappen die nu in de geharmoniseerde SPC worden beschreven (bacteriologische steekproeven en gevoeligheidstesten worden aanbevolen).

Bij oraal gebruik van tilmicosine bij konijnen in een dosis van 12,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen bleek dat vanaf de tweede dag van de behandeling tilmicosineconcentraties in het longweefsel en de pulmonale alveolaire macrofagen werden bereikt die respectievelijk een factor 7 en 400 hoger waren dan die in plasma. Deze hoge concentraties bleven gehandhaafd in de longweefsels gedurende de hele behandelingsduur. De farmacokinetische parameters bevestigen de werkzame dosis van tilmicosine. Deze dosis moet worden gehandhaafd door de gemedicineerde premixen van verschillende concentraties op de juiste wijze te vermengen door het voer.

Het farmacokinetische/farmacodynamische onderzoek en de MIC-gegevens ter ondersteuning van het gebruik bij luchtwegaandoeningen bij konijnen in een dosis van 12,5 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 7 dagen (eerder ingediend) werden verwerkt in de antwoorden op de lijst met vragen van het CVMP en bleken aanvaardbaar.

### Bijmenghoeveelheden

De houders van de handelsvergunningen meldden dat de toediening van voer aan de voedselproducerende konijnen plaatsvindt via volledig voer. De gemiddelde grootte van een voermenger kan variëren van 3 tot 5 ton en gemedicineerd volledig konijnenvoer wordt vervaardigd in mengers van dezelfde grootte.

Van het eetgedrag van de doeldiersoort is bekend dat konijnen regelmatig eten (tot 30 keer per dag 2-8 g voer in 4-6 minuten<sup>3</sup>). Eén konijn van 1,5 kg kan dus gemiddeld 180 g voer per dag eten. Zieke dieren eten minder, namelijk een aanvaardbare hoeveelheid van 100 g per dag.

De goedgekeurde dosis bedraagt 12,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen, en wordt verkregen door bijmenging van tilmicosine in een hoeveelheid van 200 g per ton bereid voer (equivalent aan 200 ppm). Rekening houdend met de verschaft informatie, was het CVMP van oordeel dat werd voldaan aan de eis dat de dosis aanwezig is in ten minste de helft van het dagelijkse rantsoen en dat de doelhoeveelheid van 200 ppm tilmicosine per ton voer kon worden verkregen met alle verpakkingen van de verschillende sterkten (40 g, 100 g en 200 g).

---

<sup>2</sup> Advies van het CVMP ingevolge een verwijzing uit hoofde van artikel 34 voor Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix en verwante namen (2009) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Pulmotil\\_Premix\\_34/WC500036654.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pulmotil_Premix_34/WC500036654.pdf)

<sup>3</sup> 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

Voor meelvoer zijn de concentraties 10-13% hoger dan de verwachte nominale concentratie van 200 mg/kg. Deze hogere waarden vereisen nadere overweging omdat hierdoor de doeldosis zou worden overschreden.

In een overgelegd onderzoek naar de homogeniteit van een 200 g premix werden twee verschillende partijen van 200 g premix gebruikt voor de bereiding van 4 proefpartijen van gemedicineerd voer (2 partijen kruimelvoer en 2 partijen korrelvoer). De homogeniteit werd aangetoond aan de hand van de variatiecoëfficiënt, die in alle geteste gevallen minder dan 5% bedroeg. Het tilmicosinegehalte bedroeg ongeveer 105% van de theoretische waarde van 200 ppm voor kruimelvoer. Voor korrelvoer was dit 100-103%. Volgens de stabiliteitsresultaten werden na 3 maanden geen significante veranderingen waargenomen wat betreft uiterlijk en gewichtsverlies bij drogen.

Voor tilmicosine 40 g premix werden geen gegevens over bijmenging overgelegd. Aangezien met lage concentraties aan gemedicineerde premixen homogeen gemedicineerd voer wordt verkregen, werd dit aanvaardbaar geacht. De bijmenghoeveelheid van tilmicosine 40 g premix in het voer zou 5 kg per ton zijn (de eis van de monografie van het Europese Farmacopee ten aanzien van premixen voor gemedicineerd voer voor diergeneeskundig gebruik).

Er werd een onderzoek naar de menguniformiteit uitgevoerd (met tilmicosine 100 g en 200 g premixen), waaruit bleek dat het gemiddelde gehalte van geen van de tien geanalyseerde monsters per partij buiten het bereik van 85-115% viel. Het gemiddelde gehalte in korrelvoer viel binnen het bereik van 90-110% van het nominale gehalte, waardoor de homogeniteit van dit gemedicineerde voer wordt beschouwd als aangetoond.

Bij vergelijking tijdens de menguniformiteitstest van het tilmicosinegehalte in het meelvoer (d.w.z. vóór het pelletiseren) ten opzichte van het tilmicosinegehalte in het korrelvoer werd een significante afname in tilmicosinegehalte waargenomen, hoewel deze afname binnen het vooraf ingestelde acceptatiebereik van  $\pm 15\%$  viel.

Het gemiddelde gehalte in meelvoer viel niet binnen het bereik van 90-110% van het nominale gehalte (180-220 ppm) aangezien de concentratiewaarden hoger waren dan de verwachte nominale concentratie van 200 ppm  $\pm 10\%$  (waarden tussen 198,1 en 243,6 ppm). De concentraties zijn 10-13% hoger dan de verwachte nominale concentratie van 200 mg/kg. Hoewel het bewijs voor homogeniteit aanvaardbaar werd geacht, dienen de hoger dan verwachte waarden te worden verklaard, gegeven het feit dat bij toediening van dit meelvoer aan dieren de concentratie in dit voer hoger zou zijn dan de doeldosis van 200 ppm.

Het conditioneren en pelletiseren werden beschreven. Er werd alleen gemedicineerd konijnenvoer gebruikt, bereid met tilmicosine 100 g premix. Het werd gegrond geacht slechts één sterkte te onderzoeken omdat de concentratie van tilmicosine in het gemedicineerde eindvoer in alle gevallen 200 ppm zou zijn daar de homogeniteit van de andere gemedicineerde premixen voldoende was gestaafd.

De korrelstabiliteit bij bewaren werd beoordeeld door het verschil in tilmicosineconcentratie te onderzoeken gedurende een periode van 12 weken bij 25 °C/60% relatieve luchtvochtigheid (RH) en 40 °C/70% RH. Gezien het feit dat de stabiliteitsresultaten van gemedicineerd konijnenkorrelvoer vergelijkbaar waren met die van gemedicineerd varkenskorrelvoer, werd een houdbaarheid van 3 maanden na verwerking in voer beschouwd als aanvaardbaar.

Voor gemedicineerd varkenskorrelvoer met meer dan 30% tarwe werd een afname van het tilmicosinegehalte opgemerkt. Op grond van de kenmerken van een voor de bereiding van gemedicineerd korrelvoer gebruikt konijnenvoer werd geconcludeerd dat de maximumhoeveelheid graanmeel die kan worden gebruikt in commercieel voer voor het vetmesten van konijnen lager moet

zijn dan 30% (de verwerking van 30% tarwemeel is niet geschikt vanwege het risico op ernstige darmproblemen).

Aangezien de verwerking van 30% tarwemeel in gemedicineerd korrelvoer bij konijnen niet geschikt zou zijn, werd daarom geoordeeld dat de via een samenwerkingsprocedure ingestelde beperking van de houdbaarheid na opname in voer geen probleem zou zijn omdat dit zich naar verwachting niet zou voordoen bij konijnen. Omdat de productinformatie gemeenschappelijk is voor varkens en konijnen, werd de houdbaarheid van één maand na verwerking in korrelvoer met meer dan 30% tarwe beschouwd als aanvaardbaar.

### **3. Baten-risicobeoordeling**

#### **Beoordeling van de voordelen**

##### **Directe voordelen**

De werkzame dosis in voer is 12,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen bij de preventie en behandeling van luchtwegaandoeningen bij konijnen, een kleinere diersoort, veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*.

De overgelegde informatie in aanmerking genomen, is men van oordeel dat de doelhoeveelheid van 200 g tilmicosine per ton konijnenkorrelvoer (200 ppm) kon worden verkregen met de juiste bijmenghoeveelheid van de tilmicosine 40 g premix, tilmicosine 100 g premix en tilmicosine 200 g premix en met alle genoemde verpakkingen.

##### **Risicobeoordeling**

Er is op grond van de beoordeling een risico vastgesteld in verband met de hoge waarden van het tilmicosinegehalte in het meelvoer voorafgaand aan het conditionerings/pelletiseringsproces waarvoor geen verklaring is gegeven.

#### **Beoordeling van de baten-risicoverhouding**

Men is het erover eens dat de werkzame dosis in voer 12,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen is bij de preventie en behandeling van luchtwegaandoeningen bij konijnen, een kleinere diersoort, veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*.

In het konijnenvoermeel zijn hoge waarden voor het tilmicosinegehalte waargenomen voorafgaand aan het conditionerings/pelletiseringsproces. Ondanks de bevestiging dat geen overmaat werd gebruikt in de formulering, werd voor deze resultaten geen onderbouwing gevonden en werd geoordeeld dat de resultaten niet binnen het in andere voeronderzoeken waargenomen normale bereik vallen.

#### **Conclusie over de baten-risicoverhouding**

Met betrekking tot de aanbevolen dosis werd overeengekomen dat de werkzame dosis in voer 12,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen is bij de preventie en behandeling van luchtwegaandoeningen bij konijnen, een kleinere diersoort, veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*.

Met betrekking tot de bijmenghoeveelheden werd geoordeeld dat werd voldaan aan de eis dat de dosis aanwezig is in ten minste de helft van het dagelijkse rantsoen en dat de doelhoeveelheid van 200 ppm tilmicosine per ton voer kon worden verkregen met alle verpakkingen van de verschillende sterkten (40 g, 100 g en 200 g).

Ongeacht de onverklaarde hoge testresultaten werd geoordeeld dat als konijnenvoermeel juist werd geformuleerd met een concentratie van 200 ppm (in plaats van de hoge gemelde waarden), het

tilmicosinegehalte in het korrelvoer naar verwachting toch binnen het specificatiebereik zou vallen van  $\pm 15\%$  van de nominale waarde. Dit werd verder ondersteund door bestudering van verdere overgelegde gegevens, waaruit bleek dat er tot dusver geen sprake was van dergelijke problemen met proefschaalpartijen.

De hoge waarden van tilmicosine in het gemedicineerde voer voorafgaand aan het pelletiseringsproces moeten nader worden verklaard. Op verzoek van het CVMP moeten daarom conditionerings/pelletiseringsstabiliteitsonderzoeken worden uitgevoerd met drie partijen gemedicineerd konijnenvoer om vast te stellen of de hoge tilmicosinewaarden typische resultaten zijn (zie bijlage IV).

## **Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en de etikettering**

Overwegende dat:

- het CVMP de aanbevolen dosis en de bijmenghoeveelheden in voer voor premixen voor gemedicineerd voer met 40, 100 of 200 g tilmicosine per kg premix en toegediend aan konijnen heeft beoordeeld;
- het CVMP van oordeel was dat 12,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen de aanbevolen dosis in voer is bij de preventie en behandeling van luchtwegaandoeningen bij konijnen veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*;
- het CVMP de overgelegde gegevens met betrekking tot de bijmenghoeveelheden heeft beoordeeld en heeft geconcludeerd dat werd voldaan aan de eis dat de dosis aanwezig is in ten minste de helft van het dagelijkse rantsoen en dat de doelhoeveelheid van 200 ppm tilmicosine per ton voer kon worden verkregen met alle verpakkingen van de verschillende sterkten (40 g, 100 g en 200 g);
- het CVMP in overweging heeft genomen dat in het konijnenvoermeel hoge waarden voor het tilmicosinegehalte zijn waargenomen voorafgaand aan het conditionerings/pelletiseringsproces,

heeft het CVMP wijzigingen geadviseerd van de handelsvergunning voor alle premixen voor gemedicineerd voer met 40, 100 of 200 g tilmicosine per kg premix en toegediend aan konijnen (zie bijlage I) om de samenvatting van de productkenmerken en de etikettering te wijzigen overeenkomstig de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III.

De voorwaarde verbonden aan de handelsvergunningen staat vermeld in bijlage IV.

## **Bijlage III**

### **Wijzigingen in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de etikettering**

## Wijzigingen in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken

**Opmerking:** De onderstaande grijs gearceerde tekst is niet van toepassing voor MICLOZAN 200 premix (zie bijlage I van het advies)

### Samenvatting van de productkenmerken

#### 4.9 Dosering en toedieningsweg:

.....

De inname van gemedicineerd voer hangt af van de klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, moet de concentratie van tilmicosine dienovereenkomstig worden aangepast.

Gebruik de volgende formule:

$$\text{kg premix/ton voer} = \frac{\text{dosishoeveelheid (mg/kg lichaamsgewicht)} \times \text{lichaamsgewicht (kg)}}{\text{dagelijkse voerinname (kg)} \times \text{premixsterkte (g/kg)}}$$

#### Konijnen

Toediening van tilmicosine in het voer in een dosis van 12,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag (equivalent aan 200 ppm in het voer) gedurende 7 dagen.

| Indicatie                                         | Dosis tilmicosine              | Behandelingsduur | Bijmenghoeveelheid in het voer                                                                             |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Preventie en behandeling van luchtwegaandoeningen | 12,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag | 7 dagen          | 1 kg tilmicosine 200 g premix/ton<br>2 kg tilmicosine 100 g premix/ton<br>5 kg tilmicosine 40 g premix/ton |

Om een goede vermenging te verkrijgen moet het product eerst worden gemengd met een geschikte hoeveelheid voerbestanddelen (20-50 kg) voordat het in het bereide voer wordt verwerkt.

.....

#### 6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid na verwerking in meel- of korrelvoer: 3 maanden

Houdbaarheid na verwerking in korrelvoer dat meer dan 30% tarwe bevat: 1 maand

.....

## Wijzigingen in de relevante rubrieken van de etikettering

**Opmerking:** De onderstaande grijs gearceerde tekst is niet van toepassing voor MICLOZAN 200 premix (zie bijlage I):

### 6. INDICATIES

.....

De inname van gemedicineerd voer hangt af van de klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, moet de concentratie van tilmicosine dienovereenkomstig worden aangepast.

Gebruik de volgende formule:

$$\text{kg premix/ton voer} = \frac{\text{dosishoeveelheid (mg/kg lichaamsgewicht)} \times \text{lichaamsgewicht (kg)}}{\text{dagelijkse voerinname (kg)} \times \text{premixsterkte (g/kg)}}$$

#### Konijnen

Toediening van tilmicosine in het voer in een dosis van 12,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag (equivalent aan 200 ppm in het voer) gedurende 7 dagen.

| Indicatie                                         | Dosis tilmicosine              | Behandelingsduur | Bijmenghoeveelheid in het voer                                                                             |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Preventie en behandeling van luchtwegaandoeningen | 12,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag | 7 dagen          | 1 kg tilmicosine 200 g premix/ton<br>2 kg tilmicosine 100 g premix/ton<br>5 kg tilmicosine 40 g premix/ton |

Om een goede vermenging te verkrijgen moet het product eerst worden gemengd met een geschikte hoeveelheid voerbestanddelen (20-50 kg) voordat het in het bereide voer wordt verwerkt.

.....

### 10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

...

Houdbaarheid na verwerking in meel- of korrelvoer: 3 maanden

Houdbaarheid na verwerking in korrelvoer dat meer dan 30% tarwe bevat: 1 maand

.....

## **Bijlage IV**

### **Voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen**

De nationale bevoegde instanties, waar van toepassing gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, dienen erop toe te zien dat de houders van een vergunning voor het in de handel brengen voldoen aan de volgende voorwaarden:

De houders van de handelsvergunningen moeten conditionerings/pelletiseringsstabiliteitsonderzoeken uitvoeren met drie partijen gemedicineerd konijnenvoer (bereid met 200 g tilmicosine per kg premix) om te controleren of bij correcte formulering van konijnenvoermeel met een concentratie van 200 ppm, het tilmicosinegehalte in het korrelvoer toch binnen de specificatiespreiding valt van  $\pm 15\%$  van de nominale waarde gedurende een periode van 3 maanden. De resultaten van deze onderzoeken moeten niet later dan 12 maanden na het besluit van de Commissie over deze verwijzingsprocedure ter beoordeling worden overgelegd aan de betreffende autoriteiten.