

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutyczne, substancja czynna, moce weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunki zwierząt, podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels AUSTRIA	Pulmotil G 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels AUSTRIA	Pulmotil G 200 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA	Pulmotil 40 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA	Pulmotil 100 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA	Pulmotil 100 Granules	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA		Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Cypr	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Pulmotil pre-mix 200 g/kg ,πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή,για χοίρους και κονίκλους.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Czechy	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Pulmotil 200 mg/g pre-mix pro medikaci krmiva	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg NIEMCY	Pulmotil G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tylmikozyne na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg NIEMCY	Pulmotil G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tylmikozyne na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg NIEMCY	Pulmotil G 20% AMV	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyne na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Dania	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANIA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tylnikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Dania	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANIA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tylnikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Dania	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANIA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylnikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Grecja	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal HealthKolblgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	PULMOTIL 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylnikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Hiszpania	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid HISZPANIA	PULMOTIL G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tylnikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Hiszpania	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid HISZPANIA	PULMOTIL G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tylnikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Hiszpania	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid HISZPANIA	PULMOTIL G 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylnikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Francja	LILLY France 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCJA	PULMOTIL TILMICOSINE 40 PORC-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tylnikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Francja	QALIAN 34 Rue Jean Monnet Zi D'Etriche 49500 Serge FRANCJA	SANTAMIX TILMICOSINE 40 PORCINS - LAPINS	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tylnikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Francja	SOGIVAL 200 Route de Mayenne Zi des Touches 53000 Laval FRANCJA	CONCENTRAT VO 08 TILMICOSINE PORCIN-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tylnikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Węgry	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Pulmotil G 200 gyógypre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylnikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Irlandia	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL WIELKA BRYTANIA	Pulmotil G40 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tylnikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Irlandia	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL WIELKA BRYTANIA	Pulmotil G100 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Irlandia	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL WIELKA BRYTANIA	Pulmotil G200 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Włochy	ELI LILLY ITALIA SPA VIA GRAMSCI 731/733 - SESTO FIORENTINO - FI WŁOCHY	PULMOTIL G 200 PRE- MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Włochy	CEVA VETEM SpA via Colleoni 15 20041 Agrate Brianza (MB) WŁOCHY	MICLOZAN 200 PRE-MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Holandia	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLANDIA	PULMOTIL® G40 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Holandia	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLANDIA	PULMOTIL® G100 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Holandia	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLANDIA	PULMOTIL® G200 pre-mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Portugalia	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, n°5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGALIA	Pulmotil G40 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Portugalia	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, n°5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGALIA	Pulmotil G100 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Portugalia	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, n°5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGALIA	Pulmotil G200 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Rumunia	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	PULMOTIL 200g/kg pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Słowacja	Eli Lilly and Company Limited. Speke Operations Fleming Road Speke Liverpool L24 9LN WIELKA BRYTANIA	Pulmotil G 200 pre-mix ad us.vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Wielka Brytania	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL WIELKA BRYTANIA	Pulmotil G100 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki
Wielka Brytania	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL WIELKA BRYTANIA	Pulmotil G200 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tylmikozyny na kg premiksu	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie, króliki

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego i oznakowania opakowań

Ogólne podsumowanie oceny naukowej wszystkich premiksów do sporządzania paszy leczniczej zawierających 40, 100 lub 200 g tilmikozyny na kg premiksu przeznaczonych do podawania królikom (*patrz Aneks I*)

1. Wprowadzenie

Premiksy do sporządzania paszy leczniczej zawierające 40 g, 100 g lub 200 g tilmikozyny na kg premiksu to weterynaryjne produkty lecznicze wskazane do stosowania u świń w zapobieganiu i leczeniu choroby oddechowej wywołanej przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* i inne organizmy wrażliwe na tilmikozynę. Dodatkowo te weterynaryjne produkty lecznicze są wskazane u królików w zapobieganiu i leczeniu choroby oddechowej wywołanej przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica* wrażliwe na tilmikozynę.

W dniu 8 kwietnia 2011 r. Komisja Europejska zainicjowała procedurę arbitrażową zgodnie z art. 35 dyrektywy 2001/82/WE ze zmianami dotyczącą wszystkich gotowych premiksów do sporządzania paszy leczniczej zawierających 40, 100 lub 200 g tilmikozyny na kg premiksu przeznaczonych do podawania królikom. Zwrócono się do CVMP o wydanie opinii dotyczącej zalecanej dawki i ilości dodawanej do paszy dla premiksów do sporządzania paszy leczniczej zawierających 40, 100 lub 200 g tilmikozyny na kg premiksu przeznaczonych do podawania królikom. Wystąpiono także o wydanie przez Komitet zalecenia, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone, czy wycofane.

Do podmiotów odpowiedzialnych zwrócono się o przedstawienie następujących wyjaśnień:

1. Uzasadnienie i odpowiednie dane na poparcie zalecanej dawki i ilości dodawanej do paszy dla premiksów do sporządzania paszy leczniczej zawierających 40, 100 lub 200 g tilmikozyny na kg premiksu przeznaczonych do podawania królikom.
2. Według wytycznych CVMP dotyczących dodatkowych wymogów jakościowych dla produktów przeznaczonych do dodawania do paszy dla zwierząt (premiksy lecznicze) (EMA/CVMP/080/95)¹ dobową dawkę premiksu leczniczego musi być zawarta, w co najmniej połowie dziennej racji żywieniowej leczonych zwierząt. Należy przedstawić potwierdzenie, że ten wymóg będzie spełniony dla wszystkich rozmiarów opakowań każdej mocy.
3. Zgodnie z wytycznymi CVMP (EMA/CVMP/080/95) należy opisać sposób dodawania premiksu do paszy. W informacji o produkcie należy zamieścić odpowiednie wskazówki wraz z omówieniem, czy jest to zgodne z wytycznymi CVMP (EMA/CVMP/080/95). Dyskusja powinna być poparta odpowiednimi danymi, takimi jak dane potwierdzające odpowiedniość warunków granulacji i wskazujące, że te warunki nie mają wpływu na zatwierdzony okres półtrwania paszy leczniczej (1 miesiąc). Jeśli obecnie zamieszczone wskazówki są niewystarczające należy przedstawić propozycję zmiany tekstu.

¹ Wytyczne CVMP dotyczące dodatkowych wymogów jakościowych dla produktów przeznaczonych do dodawania do paszy dla zwierząt (premiksy lecznicze) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf

2. Omówienie przedstawionych danych

Dane na poparcie zalecanej dawki

Podczas poprzedniej procedury arbitrażowej zgodnej z art. 34 dyrektywy 2001/82/WE (EMEA/V/A/07)² CVMP ocenił skuteczność tylnikozyny u królików i uznał, że pomimo niedociągnięć stwierdzonych w klinicznym badaniu terenowym dotyczącym dawkowania produktu, wyniki badań przedklinicznych i dane dotyczące minimalnego stężenia hamującego (MIC) wskazują, że skuteczne dawkowanie w paszy w zapobieganiu i leczeniu choroby oddechowej wywołanej przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica* u królików to 12,5 mg/kg masy ciała/dobę przez 7 dni. CVMP uznał także, że króliki są gatunkiem o mniejszym znaczeniu, w odniesieniu do którego istnieją szczególne problemy dotyczące dostępności zatwierdzonych do stosowania u tego gatunku produktów weterynaryjnych i uwzględnił wcześniejsze stosowanie oraz sposób postępowania aktualnie zamieszczony w ChPL (zalecane jest pobieranie próbek do badań bakteriologicznych i przeprowadzanie testów wrażliwości).

Podczas stosowania tylnikozyny u królików doustnie w dawce 12,5 mg/kg masy ciała/dobę przez 7 dni wykazano, że od drugiego dnia leczenia stężenia tylnikozyny uzyskane w tkance płucnej i makrofagach pęcherzyków płucnych, odpowiednio 7- i 400-krotnie przewyższały stężenia leku w osoczu i takie wysokie stężenia utrzymywały się w tkankach płucnych przez cały czas trwania leczenia. Parametry farmakokinetyczne potwierdzają skuteczną dawkę tylnikozyny. Dawka powinna być utrzymana poprzez odpowiednie zmieszanie premiksów leczniczych o różnych stężeniach z paszą.

W odpowiedziach na listę pytań CVMP powołano się na wyniki badania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego i wartości MIC popierające stosowanie w chorobie oddechowej u królików w dawce 12,5 mg/kg masy ciała/dobę przez 7 dni (przedstawione poprzednio), co zostało zaakceptowane.

Ilości dodawane do paszy

Podmioty odpowiedzialne podały, że żywienie królików przeznaczonych do produkcji żywności polega na podawaniu paszy pełnej. Średni rozmiar mieszarki do paszy wynosi od 3 do 5 ton i lecznicza pasza pełna dla królików jest wytwarzana w mieszarkach o tych samych rozmiarach.

Jeśli chodzi o zwyczaje żywieniowe gatunków docelowych, to wiadomo, że króliki pożywają się często (do 30 razy na dobę spożywają od 2-8 g paszy w czasie 4-6 minut).³). Tak więc jeden królik ważący 1,5 kg może spożyć średnio 180 g paszy na dobę. Chore zwierzęta spożywają mniej paszy, można uznać, że jest to 100 mg paszy na dobę.

Zatwierdzona dawka wynosi 12,5 mg/kg masy ciała/dobę przez 7 dni, co uzyskuje się poprzez dodanie tylnikozyny w ilości 200 g na tonę paszy ostatecznej (co odpowiada 200 ppm). Biorąc pod uwagę przedstawione dane CVMP uznał, że wymóg, aby dawka dobową premiksu była zawarta w co najmniej połowie dziennej racji żywieniowej został spełniony i że docelowy poziom 200 ppm tylnikozyny na tonę paszy można uzyskać przy użyciu wszystkich wielkości opakowań o różnych mocach (40 g, 100 g, i 200 g).

² Opinia wydana przez CVMP w następstwie procedury zgodnej z art. 34 dotyczącej preparatów Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix i nazwy produktów związanych (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 (Anatomia i fizjologia układu pokarmowego królików i gryzoni). w: Association of Exotic Mammal Veterinarians (AEMV) Sessions, Preceedings, 2006 (Sprawozdania z posiedzeń Weterynaryjnego Towarzystwa Ssaków Egzotycznych, 2006)

W przypadku pasz miałkich stężenia są o 10-13% wyższe od przewidywanego nominalnego stężenia wynoszącego 200 mg/kg. Te wyższe wartości wymagają dalszej uwagi, ponieważ mogą prowadzić do uzyskania dawki wyższej od dawki docelowej.

W przedstawionym badaniu dotyczącym homogenności premiksu 200 mg użyto dwóch serii premiksu do przygotowania 4 serii pilotażowych paszy leczniczej (2 serii paszy miałkiej i 2 serii paszy granulowanej). Homogenność przedstawiona w postaci współczynnika zmienności wyniosła poniżej 5% we wszystkich testowanych przypadkach. Zawartość tylnikozyny wyniosła około 105% teoretycznej wartości 200 ppm w paszy skruszonej, a zawartość tylnikozyny w paszy granulowanej wyniosła 100-103 %. Według wyników dotyczących stabilności, po 3 miesiącach nie obserwowano istotnych zmian w wyglądzie, ani utraty suchości.

Nie przedstawiono danych dotyczących dodawania do paszy dla premiksu zawierającego 40 g tylnikozyny. Zostało to uznane za dopuszczalne, ponieważ homogeniczność paszy leczniczej uzyskuje się przy niskich stężeniach premiksów leczniczych. Dodana do paszy ilość premiksu Tylnicosin 40 g wyniosłaby 5 kg na tonę (wymóg monografii Farakopei Europejskiej dotyczącej premiksów do sporządzania pasz leczniczych stosowanych w weterynarii).

W badaniu dotyczącym jednorodności mieszanek (z zastosowaniem premiksów tylnikozyny 100 g i 200 g) wyniki homogenności uzyskane dla 10 analizowanych próbek z każdej serii wskazały na brak próbek, w których średnia zawartość leku nie mieściła się w zakresie 85-115%. Średnia zawartość w paszach granulowanych mieściła się w zakresie 90-110% wartości nominalnej, dlatego uznano, że homogenność tych pasz leczniczych została potwierdzona.

Podczas porównania zawartości tylnikozyny w paszach miałkich w testach jednorodności mieszanek (czyli przed granulacją) z zawartością tylnikozyny w paszach granulowanych odnotowano istotny spadek zawartości tylnikozyny, chociaż nie wykroczył on poza wcześniej ustalony zakres akceptacji $\pm 15\%$.

W odniesieniu do pasz miałkich średnia zawartość nie mieściła się w zakresie 90-110% zawartości nominalnej (180-220 ppm), ponieważ wartości stężeń były wyższe niż przewidywane stężenie nominalne równe 200 ppm $\pm 10\%$ (wartości od 198,1 do 243,6 ppm). Stężenia są o 10-13% wyższe niż przewidywane nominalne stężenie równe 200 mg/kg. Zaakceptowano wykazanie homogenności, jednakże, wyższe niż przewidywane wartości wymagają wyjaśnienia, biorąc pod uwagę, że gdyby te pasze miałkie podano zwierzętom stężenie w tych paszach byłoby wyższe niż docelowa dawka 200 ppm.

Opisano kondycjonowanie i granulację paszy. Wykorzystano jedynie paszę dla królików sporządzoną z zastosowaniem premiksu 100 g. Uznano, że przeprowadzenie testów z tylko jedną mocą jest wiarygodne, ponieważ stężenie tylnikozyny w ostatecznych paszach leczniczych wyniosłoby 200 ppm we wszystkich przypadkach, ponieważ homogenność innych premiksów leczniczych została uzasadniona w wystarczający sposób.

Stabilność podczas przechowywania granulatu oceniono badając różnice w poziomie tylnikozyny w okresie 12 tygodni przy przechowywaniu w temperaturze 25 °C/wilgotność względna 60% i w temperaturze 40 °C/wilgotność względna 70%. Biorąc pod uwagę, że wyniki stabilności granulowanych pasz leczniczych dla królików były podobne do wyników uzyskanych w przypadku granulowanych pasz leczniczych dla świń, uznano, że można zaakceptować okres półtrwania po dodaniu do paszy równy 3 miesiące.

Zwrócono uwagę na zmniejszenie zawartości tylnikozyny w paszach leczniczych dla świń zawierających ponad 30% pszenicy. Biorąc pod uwagę właściwości paszy dla królików używanej do przygotowania granulowanej paszy leczniczej uznano, że maksymalny udział składników zbożowych, który może być stosowany w komercyjnych paszach przeznaczonych do tuczenia królików powinien być

mniej niż 30% (dodanie 30% pszenicy jest niewłaściwe z uwagi na ryzyko wywołania poważnych zaburzeń jelitowych).

Z tego powodu, ponieważ dodanie 30% pszenicy do granulowanej paszy leczniczej dla królików nie byłoby właściwe uznano, że nie będzie problemu z ograniczeniem czasu półtrwania po dodaniu do pokarmu uzgodnionym podczas wspólnej procedury, ponieważ ten przypadek nie uwzględniono u królików. Ponieważ informacja o produkcie jest wspólna dla świń i królików uznano, że dopuszczalny jest okres półtrwania po dodaniu do paszy granulowanej zawierającej więcej niż 30% pszenicy wynoszący 1 miesiąc.

3. Ocena profilu korzyści do ryzyka

Ocena korzyści

Korzyści bezpośrednie

Skuteczna dawka w paszy to 12,5 mg/kg masy ciała/dobę przez 7 dni w zapobieganiu i leczeniu choroby oddechowej wywołanej przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica* u gatunku o mniejszym znaczeniu - królików.

Biorąc pod uwagę przedstawione dane uznano, że docelową dawkę 200 g tylnikozyny na tonę granulowanej paszy dla królików (200 ppm) można uzyskać poprzez dodanie odpowiedniej ilości do paszy premiksów zawierających 40 g, 100 g i 200 g tylnikozyny we wszystkich wymienionych wielkościach opakowań.

Ocena ryzyka

Podczas oceny wykryto ryzyko związane z wysoką zawartością tylnikozyny w paszy mącznej przed procesem kondycjonowania i granulacji i co nie zostało w żaden sposób wyjaśnione.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Uznano, że skuteczne dawkowanie w paszy to 12,5 mg/kg masy ciała/dobę przez 7 dni w zapobieganiu i leczeniu choroby oddechowej wywołanej przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica* u gatunku o mniejszym znaczeniu - królików.

Odnotowano wysoką zawartość tylnikozyny w paszy mącznej dla królików przed procesem kondycjonowania i granulacji. Chociaż udowodniono, że nie doszło do przedawkowania w preparacie, nie znaleziono żadnego wyjaśnienia tych wyników i uznano, że wyniki te nie mieszczą się w normalnym zakresie obserwowanym w innych badaniach paszy.

Wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

W odniesieniu do zalecanej dawki uznano, że skuteczne dawkowanie w paszy to 12,5 mg/kg masy ciała/dobę przez 7 dni w zapobieganiu i leczeniu choroby oddechowej wywołanej przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica* u gatunku o mniejszym znaczeniu - królików.

W odniesieniu do ilości dodawanej do paszy uznano, że wymóg, że dawka powinna być zawarta w, co najmniej połowie dziennej racji żywieniowej został spełniony, a docelowy poziom 200 ppm tylnikozyny na tonę paszy można uzyskać z zastosowaniem wszystkich rozmiarów opakowań różnych mocy (40 g, 100 g i 200 g).

Niezależnie od nieznajdujących wyjaśnienia wysokich wyników uzyskanych w badaniu z paszą mączką uznano, że jeśli pasza królików zostanie odpowiednio uformowana ze stężeniem 200 ppm (zamiast wysokich zgłaszanych stężeń) można przewidywać, że zawartość tylnikozyny w paszy granulowanej

zmieści się ustalonym w specyfikacji zakresie $\pm 15\%$ wartości nominalnej. Zostało to potwierdzone za pomocą późniejszych danych, które nie wskazywały na takie problemy w seriach pilotażowych.

Wysokie wartości tylnikozyny w paszy leczniczej przed granulacją wymagają dalszych wyjaśnień. Dlatego CVMP wystąpił o przeprowadzenie badań dotyczących stabilności kondycjonowania/granulacji z trzema seriami paszy leczniczej dla królików w celu potwierdzenia lub wykluczenia, że wysokie wartości tylnikozyny są typowymi wynikami (patrz Aneks IV).

Podstawy zmiany charakterystyki produktu leczniczego i oznakowania opakowań

Zważywszy, że:

- CVMP rozpatrzył zalecaną dawkę i ilość dodawaną do paszy premiksów do sporządzania paszy leczniczej zawierających 40, 100 lub 200 g tylnikozyny na kg premiksu przeznaczonych do podawania królikom.
- CVMP uznał, że zalecana dawka w paszy dla królików wynosi 12,5 mg/kg masy ciała/dobę przez 7 dni w zapobieganiu i leczeniu choroby oddechowej wywołanej przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica*.
- CVMP rozpatrzył przedstawione dane dotyczące ilości dodawanej do paszy i uznał, że wymóg dotyczący dawki, która ma być zawarta co najmniej połowie dziennej racji żywieniowej został spełniony, a docelowy poziom 200 ppm tylnikozyny na tonę paszy można uzyskać z zastosowaniem wszystkich rozmiarów opakowań różnych mocy (40 g, 100, g i 200 g).
- CVMP stwierdził, że odnotowano wysoką zawartość tylnikozyny w paszy miałkiej dla królików przed procesem kondycjonowania i granulacji.

CVMP zalecił zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich premiksów do sporządzania paszy leczniczej zawierających 40, 100 lub 200 g tylnikozyny na kg premiksu przeznaczonych do podawania królikom (patrz Aneks I) polegające na zmianie charakterystyki produktu leczniczego i oznakowania opakowań zgodnie z zaleconymi zmianami w informacji o produkcie, które przedstawiono w Aneksie III.

Warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w Aneksie IV.

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i oznakowania opakowań.

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego

Proszę zwrócić uwagę: Zamieszczony poniżej tekst na szarym tle nie dotyczy produktu MICLOZAN 200 premix (**patrz Aneks I do opinii**)

Charakterystyka produktu leczniczego

4.9 Dawkowanie i droga podania:

.....

Pobór paszy leczniczej zależy od stanu klinicznego zwierzęcia. W celu uzyskania odpowiedniego dawkowania stężenie tylnikozyny należy odpowiednio dostosować.

Należy użyć poniższego wzoru:

$$\text{kg premiksu/tonę paszy} = \frac{\text{Wielkość dawki (mg/kg masy ciała)} \times \text{masa ciała (kg)}}{\text{Dzienne spożycie paszy (kg)} \times \text{moc premiksu (g/kg)}}$$

Króliki

Podawać w paszy w dawce 12,5 mg/kg masy ciała/dobę tylnikozyny (równoważnik 200 ppm w paszy) przez 7 dni.

Wskazanie	Dawka tylnikozyny	Czas trwania leczenia	Ilość dodawana do paszy
Zapobieganie i leczenie choroby dróg oddechowych	12,5 mg/kg masy ciała/dobę	7 dni	1 kg premiksu zawierającego 200 g tylnikozyny na tonę
			2 kg premiksu zawierającego 100 g tylnikozyny na tonę
			5 kg premiksu zawierającego 40 g tylnikozyny na tonę

„W celu zapewnienia dokładnej dyspersji produktu w paszy najpierw należy go wymieszać z odpowiednią ilością składników paszy (20 - 50 kg) po czym dodać do ostatecznej paszy.

.....

6.3 Okres półtrwania

Okres półtrwania po dodaniu do mączki lub granulowanej paszy: 3 miesiące

Okres półtrwania po dodaniu do granulowanej paszy zawierającej ponad 30% pszenicy: 1 miesiąc

.....

Zmiany w odpowiednich punktach oznakowania opakowań

Proszę zwrócić uwagę: Zamieszczony poniżej tekst na szarym tle nie dotyczy produktu MICLOZAN 200 pre-mix (patrz Aneks I):

6. WSKAZANIA

.....

Pobór paszy leczniczej zależy od stanu klinicznego zwierząt. W celu uzyskania właściwego dawkowania stężenie tylnikozyny musi zostać odpowiednio dostosowane.

Należy zastosować poniższy wzór:

$$\text{kg premiksu/tonę paszy} = \frac{\text{Wielkość dawki (mg/kg masy ciała)} \times \text{masa ciała (kg)}}{\text{Dzienny pobór paszy (kg)} \times \text{moc premiksu (g/kg)}}$$

Króliki

Podawać w paszy w dawce 12,5 mg/kg masy ciała/ dobę tylnikozyny (równoważnik 200 ppm w paszy) przez 7 dni.

Wskazanie	Dawka tylnikozyny	Czas trwania leczenia	Ilość dodawana do paszy
Zapobieganie i leczenie choroby oddechowej	12.5 mg/kg masy ciała/dobę	7 dni	1 kg premiksu zawierającego 200 g tylnikozyny na tonę
			2 kg premiksu zawierającego 100 g tylnikozyny na tonę
			5 kg premiksu zawierającego 40 g tylnikozyny na tonę

„W celu zapewnienia dokładnej dyspersji produktu w paszy najpierw należy go wymieszać z odpowiednią ilością składników paszy (20 - 50 kg), po czym dodać do ostatecznej paszy.

.....

10. OKRES WAŻNOŚCI

...

Okres półtrwania po dodaniu do paszy miałkiej lub granulowanej: 3 miesiące

Okres półtrwania po dodaniu do paszy granulowanej zawierającej powyżej 30% pszenicy 1 miesiąc

.....

Aneks IV

Warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

W gestii właściwych organów krajowych koordynowanych, w stosownych przypadkach, przez referencyjne państwo członkowskie leży zapewnienie, że podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dopełnią następujących warunków:

Podmioty odpowiedzialne powinny przeprowadzić badania dotyczące stabilności kondycjonowania /granulacji paszy z trzema seriami paszy leczniczej dla królików (wytworzonej z zastosowaniem premiksu zawierającego 200 g tylmikozyny) w celu potwierdzenia, że jeśli pasza mialka dla królików została w odpowiedni sposób uformowana ze stężeniem 200 ppm, zawartość tylmikozyny w paszy granulowanej będzie nadal znajdować się w określonym w specyfikacji zakresie $\pm 15\%$ nominalnej wartości przez okres 3 miesięcy. Wyniki tych badań należy przedstawić do oceny właściwym organom nie później niż 12 miesięcy po wydaniu przez Komisję opinii dotyczącej tej procedury arbitrażowej.