

Anexo I

Lista dos nomes, formas farmacêuticas, substância ativa, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo e titulares das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo
Áustria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels ÁUSTRIA	Pulmotil G 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Áustria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels ÁUSTRIA	Pulmotil G 200 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Bélgica	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BÉLGICA	Pulmotil 40 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Bélgica	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BÉLGICA	Pulmotil 100 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Bélgica	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BÉLGICA	Pulmotil 100 Granules	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo
Bélgica	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BÉLGICA	Pulmotil 200 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Chipre	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien ÁUSTRIA	Pulmotil pre-mix 200 g/kg ,πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή,για χοίρους και κονίκλους.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
República Checa	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien ÁUSTRIA	Pulmotil 200 mg/g pre-mix pro medikaci krmiva	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg ALEMANHA	Pulmotil G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg ALEMANHA	Pulmotil G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg ALEMANHA	Pulmotil G 20% AMV	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo
Dinamarca	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DINAMARCA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Dinamarca	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DINAMARCA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Dinamarca	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DINAMARCA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Grécia	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal HealthKolblgasse 8-10 1030 Wien ÁUSTRIA	PULMOTIL 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Espanha	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPANHA	PULMOTIL G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Espanha	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPANHA	PULMOTIL G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo
Espanha	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPAÑA	PULMOTIL G 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
França	LILLY France 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANÇA	PULMOTIL TILMICOSINE 40 PORC-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
França	QALIAN 34 Rue Jean Monnet Zi D'Etriche 49500 Serge FRANÇA	SANTAMIX TILMICOSINE 40 PORCINS - LAPINS	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
França	SOGEVAL 200 Route de Mayenne Zi des Touches 53000 Laval FRANÇA	CONCENTRAT VO 08 TILMICOSINE PORCIN-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Hungria	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien ÁUSTRIA	Pulmotil G 200 gyógypre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REINO UNIDO	Pulmotil G40 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REINO UNIDO	Pulmotil G100 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REINO UNIDO	Pulmotil G200 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Itália	ELI LILLY ITALIA SPA VIA GRAMSCI 731/733 - SESTO FIORENTINO - FI ITÁLIA	PULMOTIL G 200 PRE- MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Itália	CEVA VETEM SpA via Colleoni 15 20041 Agrate Brianza (MB) ITÁLIA	MICLOZAN 200 PRE-MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Países Baixos	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAÍSES BAIXOS	PULMOTIL® G40 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Países Baixos	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAÍSES BAIXOS	PULMOTIL® G100 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo
Países Baixos	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAÍSES BAIXOS	PULMOTIL® G200 pre-mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Portugal	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGAL	Pulmotil G40 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	40 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Portugal	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGAL	Pulmotil G100 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Portugal	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGAL	Pulmotil G200 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Roménia	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien ÁUSTRIA	PULMOTIL 200g/kg pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Eslováquia	Eli Lilly and Company Limited. Speke Operations Fleming Road Speke Liverpool L24 9LN REINO UNIDO	Pulmotil G 200 pre-mix ad us.vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo
Reino Unido	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REINO UNIDO	Pulmotil G100 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos
Reino Unido	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REINO UNIDO	Pulmotil G200 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g de tilmicosina por kg de pré- mistura	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento e da Rotulagem

Resumo da avaliação científica de todas as pré-misturas para alimentos medicamentosos contendo 40, 100 ou 200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura e administradas a coelhos (ver Anexo I)

1. Introdução

As pré-misturas para alimentos medicamentosos contendo 40 g, 100 g ou 200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura, são medicamentos veterinários que estão indicados em suínos para a prevenção e tratamento da doença respiratória causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* e outros organismos sensíveis à tilmicosina. Além disso, estes medicamentos veterinários estão indicados em coelhos para a prevenção e tratamento da doença respiratória causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*, suscetíveis à tilmicosina.

Em 8 de abril de 2011, a Comissão Europeia iniciou um procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, relativamente a todas as pré-misturas para alimentos medicamentosos contendo 40, 100 ou 200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura e administradas a coelhos. Foi solicitado o parecer do CVMP relativamente à dose recomendada e às taxas de inclusão em rações para pré-misturas para alimentos medicamentosos contendo 40, 100 ou 200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura e administrados a coelhos. Foi ainda solicitado ao Comité uma recomendação sobre se as respetivas Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

Foi pedido aos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado o fornecimento dos seguintes elementos:

1. Justificação e dados de apoio relevantes relativamente à dose recomendada e às taxas de inclusão em rações para pré-misturas para alimentos medicamentosos contendo 40, 100 ou 200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura e administrados a coelhos.
2. A Nota de orientação do CVMP relativa aos requisitos de qualidade adicionais para medicamentos destinados a incorporação em alimento para animais (pré-misturas medicamentosas) (EMA/CVMP/080/95)¹ declara que a dose diária da pré-mistura medicamentosa tem de ser incluída em pelo menos metade da ração diária dos animais sob tratamento. Deve ser fornecida confirmação de que este requisito será cumprido por todos os tamanhos de embalagens para todas as diferentes dosagens.
3. Conforme salientado na Nota de orientação do CVMP (EMA/CVMP/080/95), deve ser fornecida uma descrição quanto ao modo de incorporação da pré-mistura no alimento. Os conselhos relevantes fornecidos na literatura do medicamento devem ser fornecidos juntamente com uma discussão sobre se tal está em conformidade com a Nota de orientação do CVMP (EMA/CVMP/080/95). Esta discussão deve ser suportada por dados adequados, ou seja, dados que confirmem a adequação das condições de preparação do granulado e que demonstrem que estas condições não afetam o prazo de validade concedido para o alimento medicamentoso (1 mês). Caso os conselhos existentes não sejam considerados suficientes, deve ser apresentada uma proposta de texto revisto.

¹ Nota de orientação do CVMP relativa aos requisitos de qualidade adicionais para medicamentos destinados a incorporação em alimento para animais (pré-misturas medicamentosas) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf

2. Discussão dos dados disponíveis

Dados de suporte para a dose recomendada

Durante o procedimento de consulta anterior nos termos do artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE (EMEA/V/A/037)², o CVMP avaliou a eficácia da tilmicosina em coelhos e considerou que, não obstante o facto de o estudo clínico de campo com a dosagem do medicamento apresentar algumas lacunas, os dados dos estudos pré-clínicos e das concentrações inibitórias mínimas (CIM) sugeriram que a dosagem eficaz nas rações é de 12,5 mg/kg pc/dia durante 7 dias na prevenção e tratamento de doença respiratória causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* em coelhos. O CVMP considerou também que os coelhos são uma espécie menor, com problemas específicos relacionados com a disponibilidade dos medicamentos veterinários autorizados para esta espécie, e teve em conta o histórico de utilização e as diversas etapas de controlo agora estipuladas no RCM harmonizado (recomenda-se a colheita de amostras bacteriológicas e a realização de testes de suscetibilidade).

A utilização de tilmicosina em coelhos por via oral a 12,5 mg/kg pc/dia durante 7 dias demonstrou que, a partir do segundo dia de tratamento, as concentrações da tilmicosina alcançadas no tecido pulmonar e nos macrófagos alveolares pulmonares excederam em 7 e 400 vezes, respetivamente, as concentrações no plasma. Os níveis altos mantiveram-se nos tecidos pulmonares durante todo o tratamento. Os parâmetros farmacocinéticos confirmam a dose eficaz da tilmicosina. Esta dose deve ser mantida por meio de uma mistura adequada de pré-misturas medicamentosas de concentrações diferentes em alimentos.

Os dados do estudo farmacocinético/farmacodinâmico e da CIM que suportam a utilização na doença respiratória em coelhos na dose de 12,5 mg/kg pc/dia durante 7 dias (previamente apresentados) foram referidos nas respostas fornecidas à lista de perguntas do CVMP e foram considerados aceitáveis.

Taxas de inclusão

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado indicaram que a administração de rações aos coelhos destinados à produção de alimentos é levada a cabo através de alimento completo. O tamanho médio de um misturador de rações pode variar entre 3 e 5 toneladas e o alimento medicamentoso completo para coelhos é produzido nos misturadores com o mesmo tamanho.

Relativamente ao comportamento alimentar da espécie-alvo, sabe-se que os coelhos se alimentam com frequência (até 30 vezes por dia de 2–8 g de ração ao longo de um período de 4–6 minutos³). Assim, um coelho de 1,5 kg consome em média 180 g de ração por dia. Os animais doentes consomem menos, com um valor aceitável de 100 g por dia.

A dose aprovada é de 12,5 mg/kg pc/dia durante 7 dias, a qual é alcançada através da incorporação de tilmicosina a uma taxa de 200 g por tonelada de ração acabada (equivalente a 200 ppm). Tendo em conta as informações fornecidas, o CVMP considerou que o requisito para a dose estar em pelo menos metade da ração diária foi cumprido e que o valor-alvo de 200 ppm de tilmicosina por tonelada de ração poderia ser alcançado com todos os tamanhos de embalagens das diferentes dosagens (40 g, 100 g e 200 g).

² Parecer do CVMP na sequência de um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 34.º relativo a Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix e nomes associados (2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Referrals_document/Pulmotil_Premix_34/WC500036654.pdf

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

Relativamente ao alimento farináceo, as concentrações são 10 a 13% mais elevadas do que a concentração nominal esperada de 200 mg/kg. Estes valores mais elevados implicam uma consideração adicional, dado que conduziriam a concentrações mais elevadas do que a dose-alvo.

Num estudo fornecido acerca da homogeneidade de uma pré-mistura de 200 g, foram utilizados dois lotes diferentes da pré-mistura de 200 g para preparar 4 lotes piloto de alimento medicamentoso (2 lotes de ração em grão e 2 lotes de ração granulada). A homogeneidade foi demonstrada dado que o coeficiente de variação foi inferior a 5% em todos os casos testados. O teor em tilmicosina correspondeu aproximadamente a 105% do valor teórico de 200 ppm no caso da ração em grão. A recuperação do teor em tilmicosina na ração granulada foi de 100 – 103%. De acordo com os resultados de estabilidade, após 3 meses, não se observou qualquer alteração significativa do aspeto e perda por secagem.

Não foram fornecidos dados relativos à incorporação para Tilmicosina 40 g pré-mistura. Isto foi considerado aceitável, na medida em que a homogeneidade dos alimentos medicamentosos é alcançada com concentrações baixas de pré-misturas medicamentosas. A taxa de incorporação de Tilmicosina 40 g pré-mistura na ração seria de 5 kg por tonelada (o requisito da monografia da Farmacopeia Europeia relativamente a pré-misturas para alimentos medicamentosos para uso veterinário).

Os resultados de um estudo de uniformidade da mistura (com tilmicosina 100 g e 200 g pré-misturas), os resultados de homogeneidade obtidos a partir de dez amostras analisadas por lote, não revelaram quaisquer amostras fora do intervalo de 85-115% do teor médio. O teor médio nas rações granuladas situou-se no intervalo de 90-110% do teor nominal. Por conseguinte, a homogeneidade dessas rações medicamentosas é considerada demonstrada.

Ao comparar o teor em tilmicosina no alimento farináceo durante o teste de uniformidade da mistura (ou seja, antes da preparação do granulado) *versus* teor em tilmicosina das rações granuladas, observou-se uma diminuição significativa do teor em tilmicosina, apesar de essa diminuição se ter situado dentro do intervalo de aceitação predefinido de $\pm 15\%$.

Relativamente ao alimento farináceo, dado que os valores da concentração foram mais elevados do que a concentração nominal esperada de 200 ppm $\pm 10\%$ (taxa de valores entre 198,1 – 243,6 ppm), o teor médio não se situou no intervalo de 90-110% do teor nominal (180 – 220 ppm). As concentrações são 10 a 13% mais elevadas do que a concentração nominal prevista de 200 mg/kg. Ainda que a demonstração de homogeneidade tenha sido considerada aceitável, os valores mais elevados do que o esperado necessitam de explicação, dado que se esse alimento farináceo fosse administrado a animais, a concentração nessas rações seria superior à dose-alvo de 200 ppm.

O acondicionamento e a preparação do granulado foram descritos. Apenas foi utilizada a ração medicamentosa para coelho preparada com a pré-mistura de 100 g de tilmicosina. O teste de apenas uma só dosagem foi considerado válido porque a concentração de tilmicosina nos alimentos medicamentosos finais corresponderia, em todos os casos, a 200 ppm, dado que a homogeneidade das outras pré-misturas medicamentosas foi suficientemente justificada.

A estabilidade de armazenamento do granulado foi avaliada por observação da diferença no nível do ensaio de tilmicosina ao longo de um período de 12 semanas, a 25 °C/60% de humidade relativa (HR) e 40 °C/70% HR. Tendo em conta a semelhança entre os resultados de estabilidade em rações medicamentosas granuladas para coelhos e os resultados obtidos em rações medicamentosas granuladas para suínos, considerou-se aceitável um prazo de validade de 3 meses após a incorporação nos alimentos.

Observou-se uma diminuição do teor em tilmicosina nas rações medicamentosas granuladas para suínos contendo mais de 30% de trigo. Tendo em conta as características de uma ração para coelhos

utilizada para preparar alimentos medicamentosos granulados, concluiu-se que o limite máximo das refeições de cereais que podem ser utilizadas em alimentos comerciais para coelhos de engorda deve ser inferior a 30% (a inclusão de 30% da refeição de trigo não é adequada devido ao risco de desencadeamento de problemas entéricos graves).

Consequentemente, dado que a inclusão de 30% da refeição de trigo em rações medicamentosas granuladas em coelhos não seria adequada, considerou-se que não surgiria qualquer problema com a restrição a nível do prazo de validade após a incorporação na refeição adotada por meio de um procedimento de partilha de informações, porque esse caso não era esperado no coelho. Como a Informação do Medicamento é comum para suínos e coelhos, considerou-se aceitável o prazo de validade de um mês após a incorporação na ração granulada contendo mais de 30% de trigo.

3. Avaliação risco-benefício

Avaliação do benefício

Benefícios diretos

A dosagem eficaz na ração é de 12,5 mg/kg pc/dia durante 7 dias na prevenção e tratamento da doença respiratória causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* na espécie menor coelhos.

Tendo em conta as informações fornecidas, considera-se que o valor-alvo de 200 g de tilmicosina por tonelada de ração granulada para coelho (200 ppm) poderá ser alcançado com a taxa de inclusão adequada da pré-mistura de 40 g de tilmicosina, pré-mistura de 100 g de tilmicosina e pré-mistura de 200 g de tilmicosina, e com todos os tamanhos de embalagens referidos.

Avaliação do risco

Foi identificado um risco no decorrer da avaliação devido aos valores altos do teor em tilmicosina no alimento farináceo antes do processo de acondicionamento/preparação do granulado, relativamente ao qual não foi fornecida qualquer explicação.

Avaliação da relação risco-benefício

Aceita-se que a dosagem eficaz na ração é de 12,5 mg/kg pc/dia durante 7 dias na prevenção e tratamento da doença respiratória causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* na espécie menor coelhos.

Foram observados valores elevados de teor em tilmicosina no alimento farináceo do coelho antes do processo de acondicionamento/preparação do granulado. Apesar de se ter confirmado que não foi utilizada qualquer hiperdosagem na formulação, não foi encontrada qualquer justificação para esses resultados e considerou-se que os resultados não se situam dentro do intervalo normal observado noutros estudos de rações.

Conclusão sobre a relação risco-benefício

Relativamente à dose recomendada, aceita-se que a dosagem eficaz na ração é de 12,5 mg por kg de pc por dia durante 7 dias na prevenção e tratamento da doença respiratória causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* na espécie menor coelhos.

Relativamente às taxas de inclusão, considera-se que o requisito para a dose estar em pelo menos metade da ração diária foi cumprido e que o valor-alvo de 200 ppm de tilmicosina por tonelada de ração poderia ser alcançado com todos os tamanhos de embalagens das diferentes dosagens (40 g, 100 g e 200 g).

Independentemente dos resultados altos inexplicados do ensaio com alimento farináceo, considerou-se que se o alimento farináceo do coelho fosse corretamente formulado com uma concentração de 200 ppm (em vez dos valores altos indicados), seria de esperar que o teor em tilmicosina na ração granulada continuasse a situar-se dentro do intervalo da especificação de $\pm 15\%$ do valor nominal. Este facto foi igualmente confirmado com base em dados adicionais, segundo os quais estes problemas não surgiram, até à data, com lotes à escala piloto.

Os valores elevados de tilmicosina na ração medicamentosa antes do processo de preparação do granulado carecem de explicação adicional. Por conseguinte, o CVMP solicita a realização de estudos de estabilidade de acondicionamento/preparação do granulado com três lotes de rações medicamentosas para coelho com o propósito de confirmar se os valores elevados de tilmicosina são ou não resultados típicos (ver Anexo IV).

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento e da Rotulagem

Considerando que:

- o CVMP teve em conta a dose recomendada e as taxas de inclusão em rações para pré-misturas para alimentos medicamentosos contendo 40, 100 ou 200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura e administrados a coelhos,
- o CVMP considerou que a dose recomendada na ração é de 12,5 mg/kg pc/dia durante 7 dias na prevenção e tratamento da doença respiratória causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* em coelhos,
- o CVMP teve em consideração os dados fornecidos relativamente às taxas de inclusão e aceitou que o requisito para a dose estar em pelo menos metade da ração diária foi cumprido e que o valor-alvo de 200 ppm de tilmicosina por tonelada de ração poderia ser alcançado com todos os tamanhos de embalagens das diferentes dosagens (40 g, 100 g e 200 g),
- o CVMP considerou que foram observados valores elevados de teor em tilmicosina no alimento farináceo do coelho antes do processo de acondicionamento/preparação do granulado.

O CVMP recomendou alterações dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado relativas a todas as pré-misturas para alimento medicamentoso contendo 40, 100 ou 200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura e administradas a coelhos (ver Anexo I) com o propósito de alterar o Resumo das Características do Medicamento e a Rotulagem, em conformidade com as alterações recomendadas relativamente à Informação do Medicamento, conforme estipulado no Anexo III.

A condição das Autorizações de Introdução no Mercado é descrita no Anexo IV.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e da Rotulagem

Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

Nota: O texto realçado a cinzento não se aplica a MICLOZAN 200 premix (**ver Anexo I do parecer**)

Resumo das Características do Medicamento

4.9 Posologia e via de administração

.....

A ingestão de ração medicamentosa depende do estado clínico dos animais. Para obter uma dosagem correta, a concentração de tilmicosina tem de ser ajustada em conformidade.

Utilizar a seguinte fórmula:

$$\text{kg da pré-mistura/tonelada da ração} = \frac{\text{Taxa da dose (mg/kg peso corporal)} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{Ingestão diária da ração (kg)} \times \text{dosagem da pré-mistura (g/kg)}}$$

Coelhos

Administrar na ração a 12,5 mg/kg de peso corporal/dia de tilmicosina (equivalente a 200 ppm na ração) durante 7 dias.

Indicação	Dose de tilmicosina	Duração do tratamento	Taxa de inclusão na ração
Prevenção e tratamento da doença respiratória	12,5 mg/kg de peso corporal / dia	7 dias	1 kg de pré-mistura de tilmicosina 200 g/tonelada 2 kg de pré-mistura de tilmicosina 100 g/tonelada 5 kg de pré-mistura de tilmicosina 40 g/tonelada

“Para garantir a dispersão cuidadosa do medicamento, este deve ser primeiro misturado com uma quantidade adequada de ingredientes da ração (20 a 50 kg) antes da incorporação na ração final.

.....

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade quando incorporado no alimento farináceo ou granulado: 3 meses

Prazo de validade quando incorporado no granulado contendo mais de 30% de trigo: 1 mês

.....

Alterações nas secções relevantes da Rotulagem

Nota: O texto realçado a cinzento não se aplica a MICLOZAN 200 pre-mix (ver Anexo I):

6. INDICAÇÕES

.....

A ingestão de ração medicamentosa depende do estado clínico dos animais. Para obter uma dosagem correta, a concentração de tilmicosina tem de ser ajustada em conformidade.

Utilizar a seguinte fórmula:

$$\text{kg da pré-mistura/tonelada da ração} = \frac{\text{Taxa da dose (mg/kg peso corporal)} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{Ingestão diária da ração (kg)} \times \text{dosagem da pré-mistura (g/kg)}}$$

Coelhos

Administrar na ração a 12,5 mg/kg de peso corporal/dia de tilmicosina (equivalente a 200 ppm na ração) durante 7 dias.

Indicação	Dose de tilmicosina	Duração do tratamento	Taxa de inclusão na ração
Prevenção e tratamento da doença respiratória	12,5 mg/kg de peso corporal / dia	7 dias	1 kg de pré-mistura de tilmicosina 200 g/tonelada 2 kg de pré-mistura de tilmicosina 100 g/tonelada 5 kg de pré-mistura de tilmicosina 40 g/tonelada

“Para garantir a dispersão cuidadosa do medicamento, este deve ser primeiro misturado com uma quantidade adequada de ingredientes da ração (20 a 50 kg) antes da incorporação na ração final.

.....

10. PRAZO DE VALIDADE

...

Prazo de validade quando incorporado no alimento farináceo ou granulado: 3 meses

Prazo de validade quando incorporado no granulado contendo mais de 30% de trigo: 1 mês

.....

Anexo IV

Condições da Autorização de Introdução no Mercado

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, conforme aplicável, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem realizar estudos de estabilidade de acondicionamento/preparação do granulado com três lotes de rações medicamentosas para coelho (fabricadas utilizando 200 g de tilmicosina por kg de pré-mistura) com o propósito de confirmar se, caso o alimento farináceo para coelho fosse corretamente formulado com uma concentração de 200 ppm, o teor em tilmicosina na ração granulada continuaria a situar-se dentro do intervalo de especificação de ± 15 % do valor nominal ao longo de um período de 3 meses. Os resultados desses estudos devem ser fornecidos às autoridades relevantes para avaliação, o mais tardar 12 meses após a Decisão da Comissão relativamente ao presente procedimento de consulta.