

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, formele farmaceutice, substanța activă, concentrația produselor medicamentoase de uz veterinar, speciile de animale, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din statele membre

Stat membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels AUSTRIA	Pulmotil G 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaaje cu conținut medicamentos	Porci, iepure
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 tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaaje cu conținut medicamentos	Porci, iepure
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 tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaaje cu conținut medicamentos	Porci, iepure
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 tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaaje cu conținut medicamentos	Porci, iepure
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 tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaaje cu conținut medicamentos	Porci, iepure

Stat membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA	Pulmotil 200 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Cipru	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 tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Republica Cehă	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 tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Germania	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg GERMANIA	Pulmotil G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Germania	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg GERMANIA	Pulmotil G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Germania	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg GERMANIA	Pulmotil G 20% AMV	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri

Stat membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale
Danemarca	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANEMARCA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Danemarca	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANEMARCA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Danemarca	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANEMARCA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Grecia	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal HealthKolblgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	PULMOTIL 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Spania	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANIA	PULMOTIL G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Spania	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANIA	PULMOTIL G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri

Stat membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale
Spania	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANIA	PULMOTIL G 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaie cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Franța	LILLY France 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANȚA	PULMOTIL TILMICOSINE 40 PORC-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaie cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Franța	QALIAN 34 Rue Jean Monnet Zi D'Etriche 49500 Serge FRANȚA	SANTAMIX TILMICOSINE 40 PORCINS - LAPINS	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaie cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Franța	SOGEVAL 200 Route de Mayenne Zi des Touches 53000 Laval FRANCE	CONCENTRAT VO 08 TILMICOSINE PORCIN- LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaie cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Ungaria	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolblgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Pulmotil G 200 gyógypre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaie cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REGATUL UNIT	Pulmotil G40 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaie cu conținut medicamentos	Porci, iepuri

Stat membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REGATUL UNIT	Pulmotil G100 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REGATUL UNIT	Pulmotil G200 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Italia	ELI LILLY ITALIA SPA VIA GRAMSCI 731/733 - SESTO FIORENTINO - FI ITALIA	PULMOTIL G 200 PRE- MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Italia	CEVA VETEM SpA via Colleoni 15 20041 Agrate Brianza (MB) ITALIA	MICLOZAN 200 PRE-MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Țările de Jos	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten ȚĂRILE DE JOS	PULMOTIL® G40 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Țările de Jos	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten ȚĂRILE DE JOS	PULMOTIL® G100 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri

Stat membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale
Țările de Jos	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten ȚĂRILE DE JOS	PULMOTIL® G200 pre-mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Portugalia	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- 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 tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Portugalia	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- 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 tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Portugalia	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- 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 tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
România	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	PULMOTIL 200g/kg pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Republica Slovacă	Eli Lilly and Company Limited. Speke Operations Fleming Road Speke Liverpool L24 9LN REGATUL UNIT	Pulmotil G 200 pre-mix ad us.vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri

Stat membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale
Regatul Unit	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REGATUL UNIT	Pulmotil G100 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri
Regatul Unit	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REGATUL UNIT	Pulmotil G200 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmicosin per kg premix	Premix pentru furaje cu conținut medicamentos	Porci, iepuri

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea Rezumatului caracteristicilor produsului și a etichetării

Rezumat general al evaluării științifice a tuturor premixurilor pentru furaje cu conținut medicamentos care conțin 40, 100 sau 200 g tilmicosin per kg de premix și sunt administrate iepurilor (a se vedea Anexa I).

1. Introducere

Premixurile pentru furaje cu conținut medicamentos care conțin 40 g, 100 g sau 200 g de tilmicosin per kg de premix sunt produse medicinale veterinare indicate în prevenirea și tratamentul bolilor respiratorii ale porcilor determinate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* și de alte organisme sensibile la tilmicosin. Suplimentar, aceste produse medicinale veterinare sunt indicate în prevenirea și tratamentul bolilor respiratorii la iepuri determinate de *Pasteurella multocida* și *Bordetella bronchiseptica*, susceptibile la tilmicosin.

La 8 aprilie 2011, Comisia Europeană a introdus o sesizare în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată, pentru toate premixurile pentru furaje cu conținut medicamentos care conțin 40, 100 sau 200 g tilmicosin per kg de premix și sunt administrate iepurilor. S-a solicitat avizul CVMP cu privire la doza și ratele de includere în furaje recomandate ale premixurilor pentru furaje cu conținut medicamentos care conțin 40, 100 sau 200 g tilmicosin per kg de premix și sunt administrate iepurilor. De asemenea, s-a solicitat o recomandare din partea comitetului cu privire la menținerea, modificarea, suspendarea sau retragerea autorizațiilor de punere pe piață.

Deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață li s-a cerut să furnizeze următoarele:

1. Justificare și date justificative relevante cu privire la doza și ratele de includere în furaje recomandate ale premixurilor pentru furaje cu conținut medicamentos care conțin 40, 100 sau 200 g tilmicosin per kg de premix și sunt administrate iepurilor.
2. Nota de orientare a CVMP privind condițiile calitative suplimentare pentru produsele destinate încorporării în furajele pentru animale (premixuri medicamentate) (EMA/CVMP/080/95)¹ prevede că doza zilnică de premix medicamentat trebuie conținută în cel puțin jumătate din rația zilnică a animalelor aflate sub tratament. Trebuie furnizată o confirmare scrisă a faptului că această cerință va fi îndeplinită de toate dimensiunile de ambalaje pentru toate tipurile de concentrații.
3. Astfel cum s-a subliniat în Nota de orientare a CVMP (EMA/CVMP/080/95), trebuie furnizată o descriere a modului în care premixul este încorporat în furaj. Trebuie furnizate recomandările relevante prezentate în documentația produsului împreună cu o discuție despre conformitatea acestuia cu Nota de orientare a CVMP (EMA/CVMP/080/95). Această discuție trebuie să fie bazată pe date corespunzătoare, adică date care să confirme caracterul adecvat al condițiilor de granulare și care să demonstreze că aceste condiții nu afectează durata de depozitare stabilită pentru furajele cu conținut medicamentos (o lună). Dacă recomandarea existentă nu este considerată suficientă, trebuie transmisă o propunere de revizuire a textului.

¹ Nota de orientare a CVMP privind condițiile calitative suplimentare pentru produsele destinate încorporării în furajele pentru animale (premixuri medicamentate) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf

2. Discutarea datelor disponibile

Date justificative pentru doza recomandată

În cursul procedurii de sesizare precedente desfășurate în temeiul articolului 34 din Directiva 2001/82/CE (EMEA/V/A/037)² CVMP a evaluat eficacitatea tilmicosinului la iepuri și a considerat că, în ciuda faptului că studiul clinic de teren cu privire la dozarea produsului a prezentat o serie de neajunsuri, datele studiilor preclinice și ale concentrației minime inhibitorii (CMI) au sugerat faptul că doza eficientă în furaje este de 12,5 mg/kg greutate corporală/zi timp de șapte zile în prevenirea și tratamentul bolilor respiratorii provocate de *Pasteurella multocida* și de *Bordetella bronchiseptica* la iepuri. CVMP a considerat, de asemenea, că iepurii sunt o specie minoră, cu probleme specifice privind disponibilitatea produselor veterinare autorizate pentru această specie, și a avut în vedere istoricul utilizării și diferitele etape de gestionare definite în prezent în RCP-ul armonizat (se recomandă prelevarea de probe bacteriologice și testarea susceptibilității).

Utilizarea tilmicosinului la iepuri pe cale orală la 12,5 mg/kg greutate corporală/zi timp de șapte zile a indicat că din a doua zi de tratament concentrațiile de tilmicosin atinse în țesutul pulmonar și macrofagele alveolare pulmonare le-au depășit pe cele din plasmă de 7 și, respectiv, de 400 de ori, iar în țesuturile pulmonare s-au menținut niveluri ridicate pe parcursul întregii durate a tratamentului. Parametrii farmacocinetici confirmă doza eficientă de tilmicosin. Această doză trebuie menținută printr-o omogenizare adecvată a premixurilor medicamentate de diferite concentrații în furaje.

În răspunsurile la lista de întrebări a CVMP s-a făcut trimitere la studiul farmacocinetic/farmacodinamic și la datele CMI care justifică utilizarea în boala respiratorie la iepuri, în doză de 12,5 mg/kg greutate corporală/zi timp de șapte zile (prezentate anterior) și s-a constatat că acestea sunt acceptabile.

Rate de includere

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au raportat că administrarea de furaje iepurilor din care se obțin produse alimentare se realizează prin intermediul furajelor complete. Dimensiunea medie a unui mixer pentru furaje poate varia de la 3 la 5 tone, iar furajele complete cu conținut medicamentos pentru iepuri sunt produse în mixere de aceleași dimensiuni.

În ceea ce privește comportamentul alimentar al speciilor țintă, este cunoscut faptul că iepurii se hrănesc des (de până la 30 de ori pe zi cu 2 – 8 g de furaj timp de 4 – 6 minute³). În consecință, un iepure de 1,5 kg poate consuma în medie 180 g de furaj pe zi. Astfel, animalele bolnave consumă mai puțin, fiind considerată acceptabilă o cantitate de 100 g pe zi.

Doza aprobată este de 12,5 mg/kg greutate corporală/zi timp de șapte zile, care se obține prin încorporarea tilmicosinului într-un raport de 200 g per tonă de furaj în stare finită (echivalentul a 200 ppm). Ținând cont de informațiile furnizate, CVMP a considerat că cerința ca doza să reprezinte cel puțin jumătate din rația zilnică a fost îndeplinită și că ținta de 200 ppm tilmicosin per tonă de furaj ar putea fi obținută pentru toate dimensiunile de ambalaje ale diferitelor concentrații (40 g, 100 g și 200 g).

În ceea ce privește furajele sub formă de făină, concentrațiile sunt cu 10 – 13% mai mari decât concentrația nominală prevăzută de 200 mg/kg. Aceste valori ridicate necesită o analiză suplimentară întrucât acestea ar conduce la o doză mai mare decât doza țintă.

² Avizul CVMP ca urmare a unei sesizări în temeiul articolului 34 cu privire la Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix și denumirile asociate (2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/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 și fiziologia sistemului gastrointestinal la iepuri și rozătoare*). Publicat în: Association of Exotic Mammal Veterinarians (AEMV) Sessions, Proceedings, 2006

Într-un studiu despre omogenitatea a 200 g de premix au fost utilizate două loturi diferite a câte 200 g de premix pentru a prepara 4 loturi pilot de furaje cu conținut medicamentos (două loturi de furaj măcinat și două loturi de furaj granulat). Omogenitatea a fost demonstrată întrucât coeficientul de variație s-a situat sub 5% în toate cazurile testate. Conținutul de tilmicosin a fost în jur de 105% din valoarea teoretică de 200 ppm pentru furajul măcinat, iar conținutul de tilmicosin recuperat din furajul granulat a fost de 100 – 103%. În conformitate cu rezultatele privind stabilitatea, după trei luni nu s-au înregistrat modificări importante în privința aspectului și a pierderii prin uscare.

Nu au fost furnizate date privind încorporarea pentru premixul de Tilmicosin 40 g. Acest fapt a fost considerat acceptabil întrucât omogenitatea furajelor cu conținut medicamentos este obținută cu concentrații scăzute de premixuri medicamentate. Rata de încorporare a premixului de Tilmicosin 40 g în furaje ar fi de 5 kg per tonă (conform cerinței monografice din Farmacopeea europeană privind premixurile pentru furaje cu conținut medicamentos de uz veterinar).

Într-un studiu privind uniformitatea amestecării (cu premixuri de tilmicosin 100 g și 200 g), rezultatele privind omogenitatea obținute din zece eșantioane analizate pe lot au indicat că niciun eșantion nu s-a situat în afara intervalului de 85 - 115% de conținut mediu. Conținutul mediu în furajele granulate s-a încadrat în intervalul de 90 - 110% de conținut nominal, în consecință, omogenitatea acestor furaje cu conținut medicamentos se consideră a fi demonstrată.

La compararea conținutului de tilmicosin din furajele sub formă de făină în cursul testului de uniformitate a amestecării (adică înainte de granulare) comparativ cu conținutul de tilmicosin al furajelor cu conținut medicamentos, s-a constatat o scădere importantă a conținutului de tilmicosin, chiar dacă această scădere s-a încadrat în intervalul de acceptare prestabilit de $\pm 15\%$.

În ceea ce privește furajele sub formă de făină, conținutul mediu nu s-a situat în intervalul de 90 - 110% de conținut nominal (180 – 220 ppm) deoarece valorile concentrației au fost superioare celor ale concentrației nominale așteptate de 200 ppm cu $\pm 10\%$ (gama de valori cuprinsă între 198,1 – 243,6 ppm). Concentrațiile sunt cu 10 – 13% mai mari decât concentrația nominală așteptată de 200 mg/kg. În timp ce demonstrarea omogenității a fost considerată acceptabilă, valorile superioare celor așteptate necesită o explicație, ținând cont de faptul că dacă aceste furaje sub formă de făină ar fi administrate animalelor, concentrația din aceste furaje ar fi mai mare decât doza țintă de 200 ppm.

Au fost descrise condiționarea și granulara. A fost utilizat numai furaj cu conținut medicamentos pentru iepuri preparat cu premix de tilmicosin 100 g. A fost validată testarea unei singure concentrații, deoarece concentrația de tilmicosin din furajele cu conținut medicamentos finale ar fi de 200 ppm în toate cazurile, ca urmare a faptului că omogenitatea celorlalte premixuri medicamentate a fost justificată în mod suficient.

Stabilitatea granulelor în timpul stocării a fost evaluată prin examinarea diferenței în nivelul de tilmicosin la probele prelevate în decursul unei perioade de 12 săptămâni la 25 °C/60% umiditate relativă (RH) și 40 °C/70% RH. Ținând cont de faptul că rezultatele studiilor privind stabilitatea pentru furajele granulate cu conținut medicamentos pentru iepuri au fost similare celor obținute pentru furajele granulate cu conținut medicamentos pentru porci, o durată de depozitare de trei luni de la încorporarea în furaje a fost considerată acceptabilă.

S-a reținut scăderea conținutului de tilmicosin în furajele granulate cu conținut medicamentos pentru porci care conțin mai mult de 30% grâu. Ținând cont de caracteristicile furajelor pentru iepuri utilizate pentru prepararea furajelor granulate cu conținut medicamentos, s-a tras concluzia că limita maximă de făină de cereale care poate fi utilizată în furajele comercializate pentru îngrășarea iepurilor trebuie să fie sub 30% (nu este adecvată includerea a 30% făină de grâu din cauza riscului de declanșare a unor probleme intestinale grave).

În consecință, dat fiind că includerea a 30% făină de grâu în furajele granulate cu conținut medicamentos pentru iepuri nu ar fi adecvată, s-a considerat că nu ar fi nicio problemă în privința restricției aplicate duratei de depozitare după încorporarea în făină, adoptată prin intermediul unei proceduri de repartizare a sarcinilor, deoarece nu se preconiza ca această situație să fie prezentă la iepuri. Întrucât informațiile referitoare la produs sunt comune pentru porci și iepuri, durata de depozitare de o lună după încorporarea în furajele granulate care conțin mai mult de 30% grâu s-a considerat a fi acceptabilă.

3. Evaluarea raportului beneficiu-risc

Evaluarea beneficiului

Beneficii directe

Doza eficientă în furaje este de 12,5 mg/kg greutate corporală/zi timp de șapte zile în prevenirea și tratamentul bolilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* și de *Bordetella bronchiseptica* la specia minoră iepuri.

Ținând cont de informațiile furnizate, se consideră că ținta de 200 g tilmicosin per tonă de furaj granulat pentru iepuri (200 ppm) ar putea fi atinsă printr-o rată de includere adecvată a premixului de tilmicosin 40 g, a premixului de tilmicosin 100 g și a premixului de tilmicosin 200 g, cu toate dimensiunile ambalajelor menționate.

Evaluarea riscului

În cursul evaluării a fost identificat un risc determinat de valorile mari ale conținutului de tilmicosin în furajele sub formă de făină anterior procesului de condiționare/granulare și nu a fost furnizată nicio explicație.

Evaluarea raportului beneficiu-risc

S-a convenit că doza eficientă în furaje este de 12,5 mg/kg greutate corporală/zi timp de șapte zile în prevenirea și tratamentul bolilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* și de *Bordetella bronchiseptica* la specia minoră iepuri.

Valorile mari ale conținutului de tilmicosin în furajele sub formă de făină pentru iepuri au fost constatate anterior procesului de condiționare/granulare. Chiar dacă s-a confirmat faptul că nu s-a folosit niciun surplus în formulare, nu s-a identificat nicio justificare pentru aceste rezultate și s-a considerat că rezultatele nu se încadrează în intervalul normal observat în alte studii privind furajele.

Concluzii privind raportul beneficiu-risc

În ceea ce privește doza recomandată, s-a convenit că doza eficientă în furaje este 12,5 mg per kg greutate corporală per zi timp de șapte zile în prevenirea și tratamentul bolilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* și de *Bordetella bronchiseptica* la specia minoră iepuri.

În ceea ce privește ratele de includere, s-a considerat că cerința ca doza să fie cel puțin jumătate din rația zilnică a fost îndeplinită și că ținta de 200 ppm de tilmicosin per tonă de furaj ar putea fi obținută pentru toate dimensiunile de ambalaje ale diferitelor concentrații (40 g, 100 g și 200 g).

Fără a ține seama de rezultatele mari inexplicabile obținute la probele efectuate pe furaje sub formă de făină, s-a considerat că dacă furajele sub formă de făină pentru iepuri erau corect formulate cu o concentrație de 200 ppm (în locul valorilor mari raportate), ar fi fost de așteptat ca furajele granulate să aibă un conținut care s-ar fi încadrat în intervalul de $\pm 15\%$ din valoarea nominală menționat în specificații. Această ipoteză a fost susținută în continuare ținându-se cont de datele furnizate ulterior în care, deocamdată, nu a apărut nicio astfel de problemă în loturile pilot.

Valorile ridicate de tilmicosin în furajele cu conținut medicamentos anterior procesului de granulare necesită explicații suplimentare. În consecință, CVMP solicită să fie efectuate studii privind stabilitatea pentru condiționare/granulare pe trei loturi de furaje cu conținut medicamentos pentru iepuri, pentru a se confirma dacă valorile ridicate de tilmicosin reprezintă sau nu rezultate caracteristice (a se vedea Anexa IV).

Motive pentru modificarea Rezumatului caracteristicilor produsului și a etichetării

Întrucât:

- CVMP a examinat doza recomandată și ratele de includere în furaje pentru premixurile pentru furaje cu conținut medicamentos care conțin 40, 100 sau 200 g tilmicosin per kg de premix și care au fost administrate iepurilor.
- CVMP a considerat că doza recomandată în furaje este de 12,5 mg/kg greutate corporală/zi timp de șapte zile pentru iepuri în prevenirea și tratamentul bolilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* și de *Bordetella bronchiseptica*.
- CVMP a examinat datele cu privire la ratele de includere și a convenit că cerința ca doza să reprezinte cel puțin jumătate din rația zilnică a fost îndeplinită și că ținta de 200 ppm tilmicosin per tonă de furaj ar putea fi obținută pentru toate dimensiunile de ambalaje ale diferitelor concentrații (40 g, 100 g și 200 g).
- CVMP a considerat că valorile ridicate ale conținutului de tilmicosin în furajele sub formă de făină pentru iepuri au fost constatate anterior procesului de condiționare/granulare.

CVMP a recomandat modificări ale autorizației de punere pe piață pentru toate premixurile pentru furaje cu conținut medicamentos care conțin 40, 100 sau 200 g tilmicosin per kg de premix și sunt administrate iepurilor (a se vedea Anexa I) în scopul modificării Rezumatului caracteristicilor produsului și a etichetării în conformitate cu modificările recomandate în informațiile referitoare la produs așa cum sunt precizate în Anexa III.

Condiția pentru autorizațiile de punere pe piață este descrisă în Anexa IV.

Anexa III

Modificări ale secțiunilor relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului și ale etichetării

Modificări ale secțiunilor relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului

Notă: Textul pe fond gri de mai jos nu se aplică pentru premixul MICLOZAN 200 (a se vedea Anexa I din aviz)

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.9 Cantitățile care trebuie administrate și calea de administrare:

.....

Asimilarea furajului cu conținut medicamentos depinde de starea clinică a animalelor. Pentru a obține o dozare corectă, concentrația de tilmicosin trebuie ajustată corespunzător.

Utilizați următoarea formulă:

$$\text{kg premix/tonă de furaj} = \frac{\text{Doză (mg/kg greutate corporală)} \times \text{greutate corporală (kg)}}{\text{Rație zilnică de furaj (kg)} \times \text{concentrație premix (g/kg)}}$$

Iepuri

Administrați în furaje în doză de 12,5 mg tilmicosin /kg greutate corporală/zi (echivalentul a 200 ppm în furaj) timp de șapte zile.

Indicație	Doză de tilmicosin	Durata tratamentului	Rată de includere în furaj
Prevenirea și tratamentul bolii respiratorii	12,5 mg/kg greutate corporală/zi	7 zile	1 kg tilmicosin 200 g premix /tonă
			2 kg tilmicosin 100 g premix/tonă
			5 kg tilmicosin 40 g premix /tonă

„Pentru a se asigura dispersia continuă a produsului, acesta trebuie amestecat cu o cantitate adecvată de ingrediente furajere (20 – 50 kg) înainte de încorporarea în furajul finit.

.....

6.3 Durată de depozitare

Durata de depozitare după încorporarea în furaje sub formă de făină sau granulate: trei luni

Durata de depozitare după încorporarea în furaje granulate care conțin mai mult de 30% grâu: o lună

.....

Modificări ale secțiunilor relevante ale etichetării

Notă: Textul pe fond gri de mai jos nu se aplică pentru premixul MICLOZAN 200 (a se vedea Anexa I):

6. INDICAȚII

.....

Asimilarea furajului cu conținut medicamentos depinde de starea clinică a animalelor. Pentru a obține o dozare corectă, concentrația de tilmicosin trebuie ajustată corespunzător.

Utilizați următoarea formulă:

$$\text{kg premix/tonă de furaj} = \frac{\text{Doză (mg/kg greutate corporală)} \times \text{greutate corporală (kg)}}{\text{Rație zilnică de furaj (kg)} \times \text{concentrație premix (g/kg)}}$$

Iepuri

Administrați în furaje în doză de 12,5 mg tilmicosin /kg greutate corporală/zi (echivalentul a 200 ppm în furaj) timp de șapte zile.

Indicație	Doză de tilmicosin	Durata tratamentului	Rată de includere în furaj
Prevenirea și tratamentul bolii respiratorii	12,5 mg/kg greutate corporală/zi	7 zile	1 kg tilmicosin 200 g premix /tonă 2 kg tilmicosin 100 g premix/tonă 5 kg tilmicosin 40 g premix /tonă

„Pentru a se asigura dispersia continuă a produsului, acesta trebuie amestecat cu o cantitate adecvată de ingrediente furajere (20 – 50 kg) înainte de încorporarea în furajul finit.

.....

10. DATA EXPIRĂRII

...

Durata de depozitare după încorporarea în furaje sub formă de făină sau granulate: trei luni

Durata de depozitare după încorporarea în furaje granulate care conțin mai mult de 30% grâu: o lună

.....

Anexa IV

Condițiile autorizăției de punere pe piață

Autoritățile naționale competente, coordonate de către statul membru de referință, după caz, trebuie să se asigure că următoarele condiții sunt îndeplinite de către deținătorii autorizăției de punere pe piață:

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață ar trebui să întreprindă studii privind stabilitatea pentru condiționare/granulare pe trei loturi de furaje cu conținut medicamentos pentru iepuri (produse cu utilizarea tilmicosin 200 g per kg de premix) pentru a confirma că, dacă furajul sub formă de făină pentru iepuri a fost corect formulat cu o concentrație de 200 ppm, conținutul de tilmicosin în furajele granulate s-ar menține în intervalul de ± 15 % din valoarea nominală menționat în specificații pentru o perioadă de trei luni. Rezultatele acestor studii ar trebui puse la dispoziția autorităților relevante pentru evaluare cel târziu la 12 luni de la decizia Comisiei privind această procedură de sesizare.