

Príloha I

**Zoznam názvov, liekové formy, účinné látky, sily
veterinárnych liekov, druhy zvierat, držiteľia povolení
na uvedenie na trh v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat
Rakúsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels RAKÚSKO	Pulmotil G 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Rakúsko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels RAKÚSKO	Pulmotil G 200 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Belgicko	Eli Lilly Benelux N. V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGICKO	Pulmotil 40 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Belgicko	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGICKO	Pulmotil 100 VET Pre- mix	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Belgicko	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGICKO	Pulmotil 100 Granules	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat
Belgicko	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGICKO	Pulmotil 200 VET Pre- mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Cyprus	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien RAKÚSKO	Pulmotil pre-mix 200 g/kg ,πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή,για χοίρους και κονίκλους.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Česká republika	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien RAKÚSKO	Pulmotil 200 mg/g pre- mix pro medikaci krmiva	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Nemecko	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg NEMECKO	Pulmotil G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Nemecko	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg NEMECKO	Pulmotil G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Nemecko	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg NEMECKO	Pulmotil G 20% AMV	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat
Dánsko	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DÁNSKO	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Dánsko	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DÁNSKO	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Dánsko	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DÁNSKO	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Grécko	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal HealthKolblgasse 8-10 1030 Wien RAKÚSKO	PULMOTIL 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Španielsko	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ŠPANIELSKO	PULMOTIL G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Španielsko	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ŠPANIELSKO	PULMOTIL G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat
Španielsko	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ŠPANIELSKO	PULMOTIL G 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Francúzsko	LILLY France 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCÚZSKO	PULMOTIL TILMICOSINE 40 PORC-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Francúzsko	QALIAN 34 Rue Jean Monnet Zi D'Etriche 49500 Serge FRANCÚZSKO	SANTAMIX TILMICOSINE 40 PORCINS-LAPINS	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Francúzsko	SOGIVAL 200 Route de Mayenne Zi des Touches 53000 Laval FRANCÚZSKO	CONCENTRAT VO 08 TILMICOSINE PORCIN- LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Maďarsko	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien RAKÚSKO	Pulmotil G 200 gyógypre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Írsko	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL SPOJENÉ KRÁĽOVSTVO	Pulmotil G40 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat
Írsko	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL SPOJENÉ KRÁĽOVSTVO	Pulmotil G100 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Írsko	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL SPOJENÉ KRÁĽOVSTVO	Pulmotil G200 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Taliansko	ELI LILLY ITALIA SPA VIA GRAMSCI 731/733 - SESTO FIORENTINO - FI TALIANSKO	PULMOTIL G 200 PRE- MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Taliansko	CEVA VETEM SpA via Colleoni 15 20041 Agrate Brianza (MB) TALIANSKO	MICLOZAN 200 PRE-MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Holandsko	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLANDSKO	PULMOTIL® G40 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Holandsko	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLANDSKO	PULMOTIL® G100 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat
Holandsko	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLANDSKO	PULMOTIL® G200 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Portugalsko	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGALSKO	Pulmotil G40 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Portugalsko	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGALSKO	Pulmotil G100 Pré- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Portugalsko	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGALSKO	Pulmotil G200 Pré- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Rumunsko	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien RAKÚSKO	PULMOTIL 200g/kg pre- mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Slovenská republika	Eli Lilly and Company Limited. Speke OperationsFleming RoadSpeke Liverpool L24 9LN SPOJENÉ KRÁĽOVSTVO	Pulmotil G 200 pre-mix ad us.vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	Medzinárodný nechránený názov	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat
Spojené kráľovstvo	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL SPOJENÉ KRÁĽOVSTVO	Pulmotil G100 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky
Spojené kráľovstvo	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL SPOJENÉ KRÁĽOVSTVO	Pulmotil G200 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozínu na kg premixu	Premix na medikované krmivo	Ošípané, králiky

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenia zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku a označení obalu

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia všetkých premixov na medikované krmivo obsahujúcich 40, 100 alebo 200 g tilmikozínu na kg premixu a podávaných králikom (*pozri prílohu I*)

1. Úvod

Premixy na medikované krmivo obsahujúce 40 g, 100 g alebo 200 g tilmikozínu na kg premixu sú veterinárne lieky, ktoré sú indikované u ošípaných na prevenciu a liečbu choroby dýchacieho traktu spôsobenej mikroorganizmami *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* a inými mikroorganizmami citlivými na tilmikozín. Okrem toho sú tieto veterinárne lieky indikované u králikov na prevenciu a liečbu choroby dýchacieho traktu spôsobenej mikroorganizmami *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*, citlivými na tilmikozín.

Dňa 8. apríla 2011 Európska komisia iniciovala predloženie podnetu podľa článku 35 smernice 2001/82/ES, v znení zmien a doplnení, pre všetky premixy na medikované krmivo obsahujúce 40, 100 alebo 200 g tilmikozínu na kg premixu a podávané králikom. Výbor CVMP bol požiadaný, aby poskytol svoje stanovisko na odporúčanú dávku a pomery pridania do krmiva pre premixy na medikované krmivo obsahujúce 40, 100 alebo 200 g tilmikozínu na kg premixu a podávané králikom. Výbor bol tiež požiadaný, aby odporučil, či sa povolenia na uvedenie na trh majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh boli požiadaní, aby poskytli:

1. Odôvodnenie a príslušné podporné údaje na odporúčanú dávku a pomery pridania do krmiva pre premixy pre medikované krmivo obsahujúce 40, 100 alebo 200 g tilmikozínu na kg premixu a podávané králikom.
2. V usmerňovacej pripomienke výboru CVMP o ďalších požiadavkách na kvalitu pre výrobky určené na pridanie do živočíšnych krmív (medikované premixy) (EMA/CVMP/080/95)¹ sa uvádza, že denná dávka medikovaného premixu musí byť obsiahnutá najmenej v polovici dennej krmnej dávky liečených zvierat. Má sa poskytnúť potvrdenie, že táto požiadavka sa splní všetkými veľkosťami balenia pre všetky rôzne sily.
3. Ako bolo naznačené v usmerňovacej pripomienke výboru CVMP (EMA/CVMP/080/95), má sa poskytnúť popis toho, ako sa má premix pridať do krmiva. Príslušné odporúčanie uvedené v literatúre o lieku sa má poskytnúť spolu s diskusiou o tom, či je v súlade s usmerňovacou pripomienkou výboru CVMP (EMA/CVMP/080/95). Táto diskusia má byť podložená vhodnými údajmi, t. j. údajmi potvrdzujúcimi vhodnosť podmienok prípravy granúl a preukazujúcimi, že tieto podmienky nebudú mať vplyv na čas použiteľnosti medikovaného krmiva (1 mesiac). Ak sa existujúce odporúčanie nepovažuje za dostačujúce, má sa predložiť návrh na revidovaný text.

¹ Usmerňovacia pripomienka výboru CVMP o ďalších požiadavkách na kvalitu pre výrobky určené na pridanie do živočíšnych krmív (medikované premixy) – http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf

2. Diskusia o dostupných údajoch

Podporné údaje na odporúčanú dávku

Počas predošlého postupu predloženia podnetu podľa článku 34 smernice 2001/82/ES (EMA/V/A/037)² výbor CVMP zhodnotil účinnosť tilmikozínu u králikov a usúdil, že bez ohľadu na skutočnosť, že táto klinická štúdia z terénu používajúca dávkovanie lieku mala isté nedostatky, z predklinických štúdií a údajov o minimálnej inhibičnej koncentrácii (MIC) vyplynulo, že účinné dávkovanie v krmive v prevencii a liečbe choroby dýchacieho traktu spôsobenej mikroorganizmami *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* u králikov je 12,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň počas 7 dní. Výbor CVMP tiež usúdil, že králiky sú zriedkavým živočíšnym druhom, so zvláštnymi problémami týkajúcimi sa dostupnosti povolených liekov na veterinárne použitie pre tento druh, a zväžil priebeh použitia a rôzne stupne liečby teraz uvedené v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku (odporúča sa výkon odberu bakteriologických vzoriek a testovanie citlivosti).

Perorálne užívanie tilmikozínu u králikov v dávke 12,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň počas 7 dní ukázalo, že od druhého dňa liečby koncentrácie tilmikozínu dosiahnuté v pľúcnom tkanive a pľúcnych alveolárnych makrofágoch prekračovali koncentrácie tilmikozínu v plazme 7-, resp. 400-násobne, a vysoké hladiny sa v pľúcnych tkanivách udržiavali počas celého trvania liečby. Farmakokinetické parametre potvrdzujú účinnú dávku tilmikozínu. Táto dávka sa má udržiavať správnym miešaním medikovaných premixov rôznych koncentrácií do krmív.

Na farmakokinetickú/farmakodynamickú štúdiu a údaje o MIC na podporu použitia pri chorobe dýchacieho traktu u králikov v dávke 12,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň počas 7 dní (predloženú skôr) sa odvolávalo v odpovediach na zoznam otázok výboru CVMP a zistilo sa, že boli prijateľné.

Pomery pridávania

Držitelia povolení na uvedenie na trh hlásili, že podávanie krmiva králikom určeným na výživu človeka sa uskutočňuje pomocou doplneného krmiva. Priemerná kapacita miešačiek na krmivo sa mení od 3 do 5 ton a doplnené medikované krmivo pre králiky sa pripravuje v rovnakých miešačkách.

Pokiaľ ide o správanie pri kŕmení cieľového druhu zvierat, je známe, že králiky sa kŕmia často (až 30 ráz denne po 2 – 8 g krmiva v intervaloch 4 – 6 minút³). Takto jeden králik s hmotnosťou 1,5 kg môže skonzumovať v priemere 180 g krmiva za deň. Choré zvieratá skonzumujú menej, je povolených 100 g za deň.

Schválená dávka je 12,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň počas 7 dní, ktorá sa dosahuje pridaním tilmikozínu v pomere 200 g na tonu hotového krmiva (ekvivalent 200 ppm). Po zohľadnení poskytnutých informácií výbor CVMP usúdil, že požiadavka, aby táto dávka tvorila najmenej polovicu dennej kŕmnej dávky, sa splnila a cieľ 200 ppm tilmikozínu na tonu krmiva sa dosiahol pri všetkých veľkostiach balenia rôznych síl (40 g, 100 g a 200 g).

Pokiaľ ide o múčkovité krmivá, koncentrácie sú o 10 – 13 % vyššie než predpokladané menovité koncentrácie 200 mg/kg. Tieto vyššie hodnoty vyžadujú ďalšie zváženie, lebo by mohli viesť k vyššej dávke ako cieľovej.

² Stanovisko výboru CVMP podľa článku 34 predloženia podnetu o premixoch Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix a súvisiacich názvoch (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. V: Association of Exotic Mammal Veterinarians (AEMV) Sessions, Preceedings, 2006

V dodanej štúdii homogenity 200 g premixu sa použili dve rôzne šarže 200 g premixu na prípravu 4 skúšobných šarží medikovaného krmiva (2 šarže sypkého krmiva a 2 šarže granulovaného). Homogenita sa preukázala, keďže koeficient variácie bol nižší ako 5 % vo všetkých testovaných prípadoch. Obsah tilmikozínu bol asi 105 % teoretickej hodnoty 200 ppm pre sypké krmivo a návrat obsahu tilmikozínu v granulovanom krmive bol 100 – 103 %. Podľa výsledkov stability sa po 3 mesiacoch nespozorovala závažná zmena vzhľadu ani strata pri sušení.

O pridávaní tilmikozín 40 g premixu neboli poskytnuté žiadne údaje. To sa považovalo za prijateľné, lebo homogenita medikovaných krmív sa dosahuje s nižšími koncentráciami medikovaných premixov. Pomer pridávania tilmikozín 40 g premixu do krmiva by bol 5 kg na tonu (požiadavka monografie Európsky liekopis o premixoch pre medikované krmivá na veterinárne použitie).

V štúdii jednotnosti miešania (s premixami s obsahom tilmikozínu 100 g a 200 g) sa vo výsledkoch homogenity získaných z desiatich analyzovaných vzoriek na šaržu ukázalo, že žiadne vzorky neboli mimo rozsahu 85 – 115 % priemerného obsahu. Priemerný obsah v granulovaných krmivách bol v rozsahu 90 – 110 % menovitého obsahu, preto sa považovala homogenita týchto medikovaných krmív za preukázanú.

Keď sa porovnával obsah tilmikozínu v múčkovitých krmivách počas skúšky jednotnosti miešania (t. j. pred granulovaním) s obsahom tilmikozínu v granulovaných krmivách, pozoroval sa závažný pokles obsahu tilmikozínu, hoci tento pokles bol v rámci ± 15 % vopred určeného povoleného rozsahu.

Pokiaľ ide o múčkovité krmivá, priemerný obsah nebol v rozsahu 90 – 110 % menovitého obsahu (180 – 220 ppm), keďže hodnoty koncentrácie boli vyššie ako predpokladaná menovitá koncentrácia 200 ppm ± 10 % (pomer hodnôt medzi 198,1 – 243,6 ppm). Koncentrácie sú o 10 – 13 % vyššie ako predpokladaná menovitá koncentrácia 200 mg/kg. Zatiaľ čo sa preukázanie homogenity považovalo za prijateľné, hodnoty vyššie než predpokladané vyžadujú objasnenie, keďže sa uvažuje, že ak sa tieto múčkovité krmivá podávajú zvieratám, koncentrácia v týchto krmivách by mohla byť vyššia ako cieľová dávka 200 ppm.

Boli opísané úprava a granulovanie. Použilo sa len medikované krmivo pre králiky pripravené s tilmikozín 100 g premixom. Testovanie len jednej sily sa považovalo za platné, lebo koncentrácia tilmikozínu v hotovom medikovanom krmive bola 200 ppm vo všetkých prípadoch, keďže sa homogenita iných medikovaných premixov dostatočne zdôvodnila.

Stabilita uchovávaní granúl sa hodnotila preskúšaním rozdielu úrovne stanovenia tilmikozínu počas 12 týždňov pri teplote 25 °C/relatívnej vlhkosti 60 % a pri teplote 40 °C/relatívnej vlhkosti 70 %. Ak sa vezme do úvahy, že výsledky stability na medikovaných granulovaných krmivách pre králiky boli podobné ako výsledky dosiahnuté pri medikovaných granulovaných krmivách pre ošípané, čas použiteľnosti 3 mesiace po pridaní do krmív sa považuje za povolený.

Zistil sa znížený obsah tilmikozínu v medikovaných granulovaných krmivách pre ošípané obsahujúcich viac ako 30 % pšenice. Keď sa zvažili charakteristiky krmiva pre králiky použitého na prípravu granulovaných medikovaných krmív, došlo sa k záveru, že maximálna hranica obilninových krmív, ktoré sa môžu používať v komerčných krmivách pre výkrmné králiky, by mala byť nižšia než 30 % (pridanie 30 % pšeničného krmiva nie je vhodné vzhľadom na riziko vyvolania závažných črevných problémov).

Keďže pridanie 30 % pšeničnej múky do medikovaného granulovaného krmiva u králikov by nebolo vhodné, v dôsledku toho sa usúdilo, že s obmedzením času použiteľnosti po pridaní do múky vykonaného postupom redukcie nákladov by nenastal problém, lebo tento prípad sa u králika nepredpokladá. Keďže informácie o výrobku sú spoločné pre ošípané aj králiky, čas použiteľnosti jeden

mesiac po pridaní do granulovaného krmiva obsahujúceho viac ako 30 % pšenice sa považoval za prijateľný.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Posúdenie prínosu

Priame prínosy

Účinné dávkovanie v krmive pri prevencii a liečbe choroby dýchacieho traktu spôsobenej mikroorganizmami *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* u zriedkavého živočíšneho druhu králiky je 12,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň počas 7 dní.

Po zohľadnení poskytnutých informácií sa usúdilo, že cieľová hodnota 200 g tilmikozínu na tonu granulovaného krmiva pre králiky (200 ppm) by sa dala dosiahnuť vhodným pomerom pridania účinných látok tilmicosin 40 g pre-mix, tilmicosin 100 g pre-mix a tilmicosin 200 g pre-mix, pri všetkých uvedených veľkostiach balení.

Posúdenie rizika

Riziko bolo identifikované pre vysoké hodnoty obsahu tilmikozínu v múčkovitom krmive pred postupom úpravy/granulovania a nebolo poskytnuté žiadne vysvetlenie.

Posúdenie pomeru prínosu a rizika

Je schválené, že účinné dávkovanie v krmive pri prevencii a liečbe choroby dýchacieho traktu spôsobenej mikroorganizmami *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* u králikov ako zriedkavého živočíšneho druhu je 12,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň počas 7 dní.

Vysoké hodnoty obsahu tilmikozínu v múčke krmiva pre králika sa spozorovali pred postupom úpravy/granulovania. Hoci sa potvrdilo, že sa v liekovej forme nepoužil žiadny prebytok, nenašlo sa žiadne odôvodnenie týchto výsledkov a usúdilo sa, že výsledky nepatria do normálneho rozsahu pozorovaného pri iných štúdiách krmív.

Záver týkajúci sa pomeru prínosu a rizika

S ohľadom na odporúčanú dávku je schválené, že účinné dávkovanie v krmive pri prevencii a liečbe choroby dýchacieho traktu spôsobenej mikroorganizmami *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* u králikov ako zriedkavého živočíšneho druhu je 12,5 mg telesnej hmotnosti/deň počas 7 dní.

Po zohľadnení pomerov pridávania sa usúdilo, že požiadavka, aby táto dávka tvorila najmenej polovicu dennej krmnej dávky, bola splnená a cieľ 200 ppm tilmikozínu na tonu krmiva sa podarilo dosiahnuť pri všetkých veľkostiach balenia rôznych síl (40 g, 100 g a 200 g).

Bez ohľadu na neobjasnené vysoké výsledky stanovenia múky sa usúdilo, že ak sa múčka krmiva pre králiky správne pripraví s koncentráciou 200 ppm (namiesto vysokých hlásených hodnôt), dalo by sa predpokladať, že obsah tilmikozínu v granulovanom krmive bude ešte stále v rozsahu údajov výrobu ± 15 % menovitej hodnoty. Toto bolo ďalej podložené zvážením ďalších poskytnutých údajov, v ktorých sa pri skúšobných šaržách žiadne také problémy nehlásili.

Vysoké hodnoty tilmikozínu v medikovanom krmive pred postupom granulovania vyžadujú ďalšie objasnenie. Výbor CVMP preto požaduje, aby sa uskutočnili štúdie stability úpravy/granulovania s tromi šaržami medikovaných krmív pre králiky, aby sa potvrdilo, či sú tieto vysoké hladiny tilmikozínu typickými výsledkami alebo nie (pozri prílohu IV).

Odôvodnenia zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku a označení obalu

Kedže:

- výbor CVMP zvážil odporúčanú dávku a pomery pridávania do krmiva pre premixy na medikované krmivo obsahujúce 40, 100 alebo 200 g tilmikozínu na kg premixu, podávané králikom;
- výbor CVMP zvážil, že odporúčaná dávka v krmive pri prevencii a liečbe choroby dýchacieho traktu spôsobenej mikroorganizmami *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* u králikov je 12,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň počas 7 dní;
- výbor CVMP posúdil poskytnuté údaje týkajúce sa pomerov pridávania a súhlasil s tým, že požiadavka, aby táto dávka tvorila najmenej polovicu dennej kŕmnej dávky, bola splnená a cieľ 200 ppm tilmikozínu na tonu krmiva sa dosiahol pri všetkých veľkostiach balenia rôznych síl (40 g, 100 g a 200 g);
- výbor CVMP usúdil, že vysoké hodnoty obsahu tilmikozínu v múčke krmiva pre králiky sa pozorovali pred postupom úpravy/granulovania.

Výbor CVMP odporučil zmeny povolenia na uvedenie na trh pre všetky premixy na medikované krmivo obsahujúce 40, 100 alebo 200 g tilmikozínu na kg premixu, podávané králikom (pozri prílohu I), aby sa zmenil a doplnil súhrn charakteristických vlastností lieku a označenie obalu v súlade s odporúčanými zmenami v informáciách o lieku, ako je uvedené v prílohe III.

Podmienky povolení na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe IV.

Príloha III

**Zmeny a doplnenia v príslušných častiach súhrnu
charakteristických vlastností lieku a označenia obalu**

Zmeny a doplnenia v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku

Poznámka: Text uvedený ďalej, podfarbený šedou farbou sa netýka premixu MICLOZAN 200 (**pozri prílohu I k tomuto stanovisku**)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku:

.....

Absorpcia medikovaného krmiva závisí od klinického stavu zvierat. Ak sa má dosiahnuť správne dávkovanie, koncentrácia tilmikozínu sa musí podľa toho upraviť.

Použite tento vzorec:

$$\text{kg premixu/tona krmiva} = \frac{\text{pomer pridávania (mg/kg telesnej hmotnosti)} \times \text{telesná hmotnosť (kg)}}{\text{denný príjem krmiva (kg)} \times \text{silu premixu (g/kg)}}$$

Králiky

Podávajúte v krmive v dávke 12,5 mg tilmikozínu/kg telesnej hmotnosti/deň (ekvivalent 200 ppm v krmive) počas 7 dní.

Indikácia	Dávka tilmikozínu	Dĺžka liečby	Pomer pridávania do krmiva
prevencia a liečba choroby dýchacieho traktu	12,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	7 dní	1 kg tilmikozín 200 g premix/tona 2 kg tilmikozín 100 g premix/tona 5 kg tilmikozín 40 g premix/tona

–Na zabezpečenie dôkladného rozptýlenia lieku je potrebné, aby sa najprv zmiešal s vhodným množstvom zložiek krmiva (20 – 50 kg) a až potom pridal do hotového krmiva.

.....

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti po pridaní do múčkového alebo granulovaného krmiva: 3 mesiace

Čas použiteľnosti po pridaní do múčkového alebo granulovaného krmiva obsahujúceho viac ako 30 % pšenice: 1 mesiac

.....

Zmeny a doplnenia v príslušných častiach označenia obalu

Poznámka: Text uvedený ďalej a podfarbený šedou farbou sa netýka premixu MICLOZAN 200 (pozri prílohu I):

6. INDIKÁCIE

.....

Absorpcia medikovaného krmiva závisí od klinického stavu zvierat. Ak sa má dosiahnuť správne dávkovanie, koncentrácia tilmikozínu sa musí upraviť podľa toho.

Použite tento vzorec:

$$\text{kg premixu/tona krmiva} = \frac{\text{dávka (mg/kg telesnej hmotnosti)} \times \text{telesná hmotnosť (kg)}}{\text{denný príjem krmiva (kg)} \times \text{silu premixu (g/kg)}}$$

Králiky

Podávajúte v krmive v dávke 12,5 mg tilmikozínu/kg telesnej hmotnosti/deň (ekvivalent 200 ppm v krmive) počas 7 dní.

Indikácia	Dávka tilmikozínu	Dĺžka liečby	Pomer pridávania do krmiva
prevencia a liečba choroby dýchacieho traktu	12,5 mg /kg telesnej hmotnosti/deň	7 dní	1 kg tilmikozín 200 g premix/tona 2 kg tilmikozín 100 g premix/tona 5 kg tilmikozín 40 g premix/tona

–Na zabezpečenie dôkladného rozptýlenia lieku je potrebné, aby sa najprv zmiešal s vhodným množstvom zložiek krmiva (20 – 50 kg) a až potom pridal do hotového krmiva.

.....

10. DÁTUM EXPIRÁCIE

...

Doba použiteľnosti po pridaní do múčkového alebo granulovaného krmiva: 3 mesiace

Doba použiteľnosti po pridaní do múčkového alebo granulovaného krmiva obsahujúceho viac ako 30 % pšenice: 1 mesiac

.....

Príloha IV

Podmienky povolenia na uvedenie na trh

Príslušné vnútroštátne orgány koordinované referenčným členským štátom majú zabezpečiť, aby držiteľia povolení na uvedenie na trh splnili tieto podmienky:

Držiteľia povolení na uvedenie na trh majú uskutočniť štúdie stability úpravy/granulovania s tromi šaržami medikovaných krmív pre králiky (vyrobených pomocou premixu 200 g tilmikozínu na kg premixu), aby sa potvrdilo, či toto múčkovité krmivo pre králiky bolo správne pripravené s koncentráciou 200 ppm, či je obsah tilmikozínu v granulovanom krmive v rozsahu uvádzaných údajov $\pm 15\%$ menovitej hodnoty počas 3 mesiacov. Výsledky týchto štúdií sa majú predložiť príslušným orgánom na posúdenie najneskôr 12 mesiacov po rozhodnutí Komisie o tomto postupe predloženia podnetu.