

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, zdravilnih učinkovin, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst ter imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalske vrste
Avstrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels AVSTRIJA	Pulmotil G 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Avstrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels AVSTRIJA	Pulmotil G 200 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Belgija	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIJA	Pulmotil 40 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Belgija	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIJA	Pulmotil 100 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Belgija	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIJA	Pulmotil 100 Granules	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalske vrste
Belgija	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIJA	Pulmotil 200 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Ciper	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AVSTRIJA	Pulmotil pre-mix 200 g/kg ,πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή, για χοίρους και κονίκλους.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Češka	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AVSTRIJA	Pulmotil 200 mg/g pre-mix pro medikaci krmiva	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Nemčija	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg NEMČIJA	Pulmotil G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Nemčija	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg NEMČIJA	Pulmotil G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Nemčija	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg NEMČIJA	Pulmotil G 20% AMV	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalske vrste
Danska	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANSKA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Danska	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANSKA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Danska	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANSKA	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Grčija	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolblgasse 8-10 1030 Wien AVSTRIJA	PULMOTIL 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Španija	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ŠPANIJA	PULMOTIL G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Španija	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ŠPANIJA	PULMOTIL G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalske vrste
Španija	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ŠPANIJA	PULMOTIL G 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Francija	LILLY France 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCIJA	PULMOTIL TILMICOSINE 40 PORC-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Francija	QALIAN 34 Rue Jean Monnet Zi D'Etriche 49500 Serge FRANCIJA	SANTAMIX TILMICOSINE 40 PORCINS - LAPINS	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Francija	SOGIVAL 200 Route de Mayenne Zi des Touches 53000 Laval FRANCIJA	CONCENTRAT VO 08 TILMICOSINE PORCIN-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Madžarska	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AVSTRIJA	Pulmotil G 200 gyógypre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Irska	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ZDRUŽENO KRALJESTVO	Pulmotil G40 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalske vrste
Irska	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ZDRUŽENO KRALJESTVO	Pulmotil G100 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Irska	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ZDRUŽENO KRALJESTVO	Pulmotil G200 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Italija	ELI LILLY ITALIA SPA VIA GRAMSCI 731/733 - SESTO FIORENTINO - FI ITALIJA	PULMOTIL G 200 PRE-MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Italija	CEVA VETEM SpA via Colleoni 15 20041 Agrate Brianza (MB) ITALIJA	MICLOZAN 200 PRE-MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Nizozemska	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten NIZOZEMSKA	PULMOTIL® G40 pre-mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Nizozemska	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten NIZOZEMSKA	PULMOTIL® G100 pre-mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalske vrste
Nizozemska	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten NIZOZEMSKA	PULMOTIL® G200 pre-mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Portugalska	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGALSKA	Pulmotil G40 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Portugalska	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGALSKA	Pulmotil G100 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Portugalska	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS PORTUGALSKA	Pulmotil G200 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Romunija	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AVSTRIJA	PULMOTIL 200g/kg pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Slovaška	Eli Lilly and Company Limited. Speke Operations Fleming Road Speke Liverpool L24 9LN ZDRUŽENO KRALJESTVO	Pulmotil G 200 pre-mix ad us.vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalske vrste
Združeno kraljestvo	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ZDRUŽENO KRALJESTVO	Pulmotil G100 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci
Združeno kraljestvo	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ZDRUŽENO KRALJESTVO	Pulmotil G200 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikozina na kg predmešanice	Predmešanica za medicirano krmo	Prašiči, kunci

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila in označevanja

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja vseh predmešanic za medicirano krmo, ki vsebujejo 40, 100 ali 200 g tilmikozina na kg predmešanice in se dajejo kuncem (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Predmešanice za medicirano krmo, ki vsebujejo 40 g, 100 g ali 200 g tilmikozina na kg predmešanice, so zdravila za uporabo v veterinarski medicini in so indicirana za preprečevanje in zdravljenje bolezni dihal pri prašičih, ki jih povzročajo *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* in drugi organizmi, občutljivi na tilmikozin. Poleg tega so ta zdravila za uporabo v veterinarski medicini indicirana za preprečevanje in zdravljenje bolezni dihal pri kuncih, ki jih povzročata *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*, ki sta občutljivi na tilmikozin.

8. aprila 2011 je Evropska komisija sprožila napotitev v skladu s 35. členom Direktive 2001/82/ES, kot je bila spremenjena, za vse predmešanice za medicirano krmo, ki vsebujejo 40, 100 ali 200 g tilmikozina na kg predmešanice in se dajejo kuncem. Odbor CVMP je zaprosila, naj poda svoje mnenje o priporočenem odmerku in stopnjah dodajanja v krmo za predmešanice za medicirano krmo, ki vsebujejo 40, 100 ali 200 g tilmikozina na kg predmešanice in se dajejo kuncem. Komisija je prav tako prosila Odbor, naj predlaga, ali naj se dovoljenja za promet s temi zdravili ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličejo.

Imetniki dovoljenja za promet so morali zagotoviti naslednje:

1. utemeljitev in ustrezne informacije glede priporočenega odmerka in stopenj dodajanja v krmo za predmešanice za medicirano krmo, ki vsebujejo 40, 100 ali 200 g tilmikozina na kg predmešanice in se dajejo kuncem.
2. V navodilu Odbora CVMP o dodatnih zahtevah glede kakovosti zdravil, namenjenih za dodajanje v krmo za živali (mediciranih predmešanic) (EMA/CVMP/080/95)¹, je navedeno, da je treba dnevni odmerek medicirane predmešanice dodati v vsaj polovico dnevnih obrokov živali, ki se zdravijo. Potrditev, da bo ta zahteva izpolnjena, mora biti zagotovljena za vse velikosti pakiranja in za različne jakosti.
3. Kot je navedeno v navodilu Odbora CVMP (EMA/CVMP/080/95), je treba predpisati, kako naj se predmešanica doda v krmo. V podatkih o zdravilu pa mora biti poleg ustreznega nasveta tudi razprava o tem, ali je predpis v skladu z navodili Odbora CVMP (EMA/CVMP/080/95). Ta razprava bi morala biti podprta z ustreznimi podatki, npr. s podatki, ki potrjujejo ustreznost pogojev peletiranja in dokazujejo, da ti pogoji ne vplivajo na rok uporabnosti, odobren za medicirano krmo (1 mesec). Če obstoječi nasvet ne zadošča, je treba predložiti predlog za revidirano besedilo.

¹ Navodilo odbora CVMP o dodatnih zahtevah glede kakovosti zdravil, namenjenih za dodajanje v krmo za živali (mediciranih predmešanic) – http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Podatki o priporočenem odmerku

V prejšnjem napotitvenem postopku v skladu s 34. členom Direktive 2001/82/EC (EMA/V/A/037)² je Odbor CVMP ocenil učinkovitost tilmikozina pri kuncih in menil, da so ne glede na to, da je imela klinična terenska študija z uporabo odmerka zdravila nekaj pomanjkljivosti, podatki predkliničnih študij in minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) pokazali, da je za preprečevanje in zdravljenje bolezni dihal pri kuncih, ki jih povzročata *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*, učinkovito odmerjanje v krmi 12,5 mg/kg telesne mase/dan v obdobju 7 dni. Odbor CVMP je prav tako menil, da so kunci manjša vrsta, za katere so odobrena veterinarska zdravila še posebej težko dostopna, in preučil tudi zgodovino uporabe ter različne ukrepe zdravljenja, ki so sedaj navedeni v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila (priporočeno je bakteriološko vzorčenje in testiranje občutljivosti).

Peroralna uporaba tilmikozina pri kuncih v odmerkih 12,5 mg/kg telesne mase/dan v obdobju 7 dni je pokazala, da je od drugega dne zdravljenja koncentracija tilmikozina v pljučnem tkivu in pljučnih alveolarnih makrofagih za 7- oziroma 400-krat preseгла koncentracije tilmikozina v plazmi, visoke ravni v pljučnih tkivih pa so se ohranile ves čas zdravljenja. Farmakokinetični parametri potrjujejo učinkovit odmerek tilmikozina. Ta odmerek je treba vzdrževati s pravilnim mešanjem različnih koncentracij medicirane predmešanice v krmno mešanico.

Podatki farmakokinetične/farmakodinamične študije in MIK za uporabo pri bolezni dihal pri kuncih v odmerku 12,5 mg/kg telesne mase/dan v obdobju 7 dni (ki so bili predloženi predhodno) so bili navedeni v odgovorih na seznam vprašanj Odbora CVMP, ki je ugotovil, da so sprejemljivi.

Stopnje dodajanja

Imetniki dovoljenja za promet z zdravili so poročali, da odmerjanje krme za kunce, namenjene za proizvodnjo hrane, poteka prek popolne krmne mešanice. Povprečna velikost mešalnika za krmo je lahko od 3 do 5 ton, popolna medicirana krmna mešanica za kunce pa je proizvedena v enako velikih mešalnikih.

Glede prehranjevalnega vedenja ciljne vrste je znano, da se kunci prehranjujejo pogosto (do 30-krat na dan 2–8 g krme v 4–6-minutnih obdobjih³). Tako en kunec, ki tehta 1,5 kg, lahko zaužije v povprečju 180 g krme na dan. Bolne živali zaužijejo manj, in sicer 100 g na dan.

Odobreni odmerek je 12,5 mg/kg telesne mase/dan v obdobju 7 dni, kar se doseže z dodajanjem 200 g tilmikozina na tono končne krme (enakovredno 200 ppm (delov na milijon)). Odbor CVMP je upošteval predložene podatke in menil, da je bila zahteva za odmerek v vsaj polovici dnevnih obrokov izpolnjena ter da se ciljnih 200 ppm tilmikozina na tono krme lahko doseže pri vseh velikostih pakiranj različnih jakosti (40 g, 100 g in 200 g).

Glede krmnih obrokov so koncentracije za 10–13 % višje od pričakovane nominalne koncentracije 200 mg/kg. Te višje vrednosti zahtevajo nadaljnji razmislek, saj pomenijo višji odmerek od ciljnega.

V študiji o homogenosti 200-gramske predmešanice so z dvema različnima serijama 200-gramske predmešanice pripravili 4 pilotne serije medicirane krme (2 seriji drobljenca in 2 seriji peletirane krme). Homogenost je bila dokazana, ko je bil koeficient variacije v vseh testiranih primerih manj kot 5

² Mnenje CVMP na podlagi napotitve po 34. členu za zdravila Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix in z njimi povezana imena (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

% . Vsebnost tilmikozina v drobljencu je bila okoli 105 % teoretične vrednosti 200 ppm, v peletirani krmi pa 100–103 %. Glede na rezultate stabilnosti po 3 mesecih ni bilo opaziti pomembne spremembe v videzu in izgube pri sušenju.

Za 40-gramsko predmešanico tilmikozina ni bilo podatkov o dodajanju. To se je zdelo sprejemljivo, saj je bila homogenost medicirane krme dosežena z nizkimi koncentracijami mediciranih predmešanic. Stopnja dodajanja za 40-gramsko predmešanico tilmikozina bi bila 5 kg na tono (zahteva v monografiji Evropske farmakopeje za predmešanice za medicirano krmo za veterinarsko uporabo).

Rezultati o homogenosti v študiji o enotnem mešanju (s 100-gramskimi in 200-gramskimi predmešanicami), ki so pridobljeni iz desetih analiziranih vzorcev na serijo, niso pokazali nobenih primerov izven 85–115-odstotnega razpona povprečne vsebnosti. Povprečna vsebnost v peletiranih krmilih je bila med 90 in 110 % nominalne vsebnosti, zato velja, da je homogenost teh mediciranih krmil dokazana.

Primerjava vsebnosti tilmikozina v krmnih obrokih v testih za enotno mešanje (tj. pred peletiranjem) in vsebnosti tilmikozina v peletiranih krmilih je pokazala pomembno zmanjšanje vsebnosti tilmikozina, čeprav je bilo to zmanjšanje v okviru ± 15 % vnaprej določenega razpona sprejemljivosti.

Glede krmnih obrokov, povprečna vsebnost ni bila v razponu 90–110 % nominalne vsebnosti (180–220 ppm), saj so bile vrednosti koncentracije višje od pričakovane nominalne koncentracije 200 ppm $\pm 10\%$ (vrednosti so bile med 198,1–243,6 ppm). Koncentracije so za 10–13 % večje od pričakovane nominalne koncentracije 200 mg/kg. Čeprav je bil dokaz homogenosti sprejemljiv, pa je treba pojasniti vrednosti, višje od pričakovanih, saj bi bila v primeru, da bi te krmne obroke dali živalim, koncentracija v teh krmilih večja od ciljnega odmerka 200 ppm.

Postopka kondicioniranja in peletiranja sta bila opisana. Uporabljena je bila le medicirana krma za kunce, pripravljena s 100-gramsko predmešanico tilmikozina. Testiranje ene same jakosti je veljavno, ker bi bila koncentracija tilmikozina v končni medicirani krmi v vseh primerih 200 ppm, saj je bila homogenost drugih mediciranih predmešanic dovolj utemeljena.

Stabilnost shranjevanja pelet je bila ocenjena na podlagi poizkusa preučitve razlike v ravni tilmikozina v obdobju 12 tednov pri 25 °C/60 % relativne vlažnosti (RH) in 40 °C/70 % RH. Ob upoštevanju rezultatov o stabilnosti mediciranih briketov za kunce, ki so bili podobni rezultatom za medicirane brikete za prašiče, se je zdelo sprejemljivo, da se določi 3-mesečni rok uporabnosti po dodajanju v krmila.

Opazili so zmanjšano vsebnost tilmikozina v mediciranih briketih za prašiče, ki vsebujejo več kot 30 % pšenice. Glede na značilnosti krme za kunce, ki se je uporabljala za pripravo mediciranih krmil, je bilo zaključeno, da se v komercialnih krmilih za pitanje kuncev lahko uporablja največ do 30 % žitne moke (dodajanje 30 % pšenične moke ni primerno zaradi nevarnosti sprožitve hudih črevesnih težav).

Ker dodajanje 30 odstotkov pšenične moke v medicirane brikete za kunce ne bi bilo primerno, ni bilo nobene težave glede omejitve roka uporabnosti po dodajanju v moko, ki je bil sprejet skozi postopek za delitev dela, saj ni bilo pričakovano, da se bo to pokazalo pri kuncih. Ker so informacije o izdelku skupne za prašiče in kunce, se je zdelo sprejemljivo, da se določi enomesečni rok uporabnosti po dodajanju v peletirano krmo, ki vsebuje več kot 30 % pšenice.

3. Ocena razmerja med koristmi in tveganji

Ocena koristi

Neposredne koristi

Za preprečevanje in zdravljenje bolezni dihal pri kuncih manjše vrste, ki jih povzročata *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*, je učinkovit odmerek v krmi 12,5 mg/kg telesne mase/dan 7 dni.

Glede na navedene informacije, se lahko ciljnih 200 g tilmikozina na tono peletirane krme za kunce (200 ppm) doseže z ustrezno stopnjo dodajanja 40-gramske predmešanice tilmikozina, 100-gramske predmešanice tilmikozina in 200-gramske predmešanice tilmikozina, in sicer za vse omenjene velikosti pakiranja.

Ocena tveganja

Pri oceni je bilo ugotovljeno tveganje zaradi visokih vrednosti vsebnosti tilmikozina na krmni obrok pred postopkom kondicioniranja/peletiranja, za kar ni bila podana nobena obrazložitev.

Ocena razmerja med koristmi in tveganji

Dogovorjeno je, da je za preprečevanje in zdravljenje bolezni dihal pri kuncih manjše vrste, ki jih povzročata *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*, učinkovit odmerek v krmi 12,5 mg/kg telesne mase/dan 7 dni.

Opazili so visoke vrednosti vsebnosti tilmikozina v krmnih obrokih za kunce pred postopkom kondicioniranja/peletiranja. Čeprav je bilo potrjeno, da pri sestavi ni bil uporabljen presežek, ni bilo nobene utemeljitve za te rezultate in se je štelo, da rezultati ne spadajo v običajni obseg, opažen v drugih študijah o krmi.

Zaključek o oceni razmerja med koristmi in tveganji

Glede na priporočeni odmerek je dogovorjeno, da je za preprečevanje in zdravljenje bolezni dihal pri kuncih manjše vrste, ki jih povzročata *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*, učinkovit odmerek v krmi 12,5 mg telesne mase na dan v obdobju 7 dni.

Glede na stopnje dodajanja velja, da je bila zahteva za odmerjanje v vsaj polovici dnevnih obrokov izpolnjena ter da se ciljnih 200 ppm tilmikozina na tono krme lahko doseže pri vseh velikostih pakiranj različnih jakosti (40 g, 100 g in 200 g).

Ne glede na nepojasnjeno visoke rezultate testnega obroka, je bil Odbor CVMP mnenja, da bi v primeru, da bi bil krmni obrok za kunce pravilno sestavljen s koncentracijo 200 ppm (namesto prijavljenih visokih vrednosti), pričakovali, da bo vsebnost tilmikozina v peletirani krmi še vedno v območju specifikacije v višini $\pm 15\%$ nominalne vrednosti. To je bilo še dodatno potrjeno ob upoštevanju dodatnih posredovanih podatkov, v katerih doslej takšne težave pri serijah manjše velikosti niso bile predstavljene.

Visoke vrednosti tilmikozina v medicirani krmi pred postopkom peletiranja je treba dodatno razložiti. Odbor CVMP zato zahteva, da se izvede študije stabilnosti kondicioniranja/peletiranja s tremi serijami medicirane krme za kunce, da se potrdi, ali so visoke vrednosti tilmikozina tipične ali ne (glejte Prilogo IV).

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila in označevanja

Odbor CVMP je:

- preučil priporočeni odmerek in stopnje dodajanja v krmo za predmešanice za medicirano krmo, ki vsebujejo 40, 100 ali 200 g tilmikozina na kg predmešanice in se dajejo kuncem;
- menil, da je za preprečevanje in zdravljenje bolezni dihal pri kuncih, ki jih povzročata *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*, priporočeni odmerek v krmi 12,5 mg/kg telesne mase/dan v obdobju 7 dni;
- preučil podatke glede stopenj dodajanja in soglašal, da je bila zahteva za odmerjanje v vsaj polovici dnevnih obrokov izpolnjena ter da se ciljnih 200 ppm tilmikozina na tono krme lahko doseže pri vseh velikostih pakiranj različnih jakosti (40 g, 100 g in 200 g);
- menil, da so bile visoke vrednosti vsebnosti tilmikozina v krmnih obrokih za kunce opažene pred postopkom kondicioniranja/peletiranja.

Odbor CVMP je zato priporočil spremembo dovoljenja za promet z zdravilom za vse predmešanice za medicirano krmo, ki vsebujejo 40, 100 ali 200 g tilmikozina na kg predmešanice in se dajejo kuncem (glejte Prilogo I), da se povzetek glavnih značilnosti zdravila in označevanje dopolnita v skladu s priporočenimi spremembami v informacijah o zdravilu, kot je določeno v Prilogi III.

Pogoj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom je opisan v Prilogi IV.

Priloga III

**Dopolnila v ustreznih poglavjih povzetka glavnih značilnosti
zdravila in označevanja**

Dopolnila v ustreznih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila

Opomba: Sivo osenčeno besedilo spodaj ne velja za predmešanico MICLOZAN 200 (glejte Prilogo I mnenja)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.9 Količine za odmerjanje in način uporabe:

.....

Izkoristek medicirane krme je odvisen od zdravstvenega stanja živali. Da bi dosegli pravilno odmerjanje, je treba ustrezno prilagoditi koncentracijo tilmikozina.

Uporabite naslednjo formulo:

$$\text{kg predmešanice/tono krmila} = \frac{\text{odmerek (mg/kg telesne mase)} \times \text{telesna masa (kg)}}{\text{dnevni vnos krme (kg)} \times \text{jakost predmešanice (g/kg)}}$$

Kunci

V krmo dajajte 12,5 mg tilmikozina/kg telesne mase/dan (enakovredno 200 ppm v krmi) v obdobju 7 dni.

Indikacija	Odmerek tilmikozina	Trajanje zdravljenja	Stopnja dodajanja v krmo
Preprečevanje in zdravljenje bolezni dihal	12,5 mg/kg telesne mase/dan	7 dni	1 kg predmešanice, ki vsebuje 200 g tilmikozina/tono 2 kg predmešanice, ki vsebuje 100 g tilmikozina/tono 5 kg predmešanice, ki vsebuje 40 g tilmikozina/tono

„Da bi zagotovili temeljito porazdelitev zdravila, ga je treba najprej zmešati z ustrezno količino krmnih sestavin (20–50 kg) in šele nato dodati v končno krmo.

.....

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti po dodajanju v moko ali peletirano krmo: 3 mesece

Rok uporabnosti po dodajanju v peletirano krmo, ki vsebuje več kot 30 % pšenice: 1 mesec

.....

Dopolnila v ustreznih poglavjih označevanja

Opomba: Sivo osenčeno besedilo spodaj ne velja za predmešanico MICLOZAN 200 (glejte Prilogo I):

6. INDIKACIJE

.....

Izkoristek medicirane krme je odvisen od zdravstvenega stanja živali. Da bi dosegli pravilno odmerjanje, je treba ustrezno prilagoditi koncentracijo tilmikozina.

Uporabite naslednjo formulo:

$$\text{kg predmešanice/tono krmila} = \frac{\text{odmerek (mg/kg telesne mase)} \times \text{telesna masa (kg)}}{\text{dnevni vnos krme (kg)} \times \text{jakost predmešanice (g/kg)}}$$

Kunci

V krmo dajajte 12,5 mg tilmikozina/kg telesne mase/dan (enakovredno 200 ppm v krmi) v obdobju 7 dni.

Indikacija	Odmerek tilmikozina	Trajanje zdravljenja	Stopnja dodajanja v krmo
Preprečevanje in zdravljenje bolezni dihal	12,5 mg/kg telesne mase/dan	7 dni	1 kg predmešanice, ki vsebuje 200 g tilmikozina/tono 2 kg predmešanice, ki vsebuje 100 g tilmikozina/tono 5 kg predmešanice, ki vsebuje 40 g tilmikozina/tono

„Da bi zagotovili temeljito porazdelitev zdravila, ga je treba najprej zmešati z ustrezno količino krmnih sestavin (20–50 kg) in šele nato dodati v končno krmo.

.....

10. ROK UPORABE

...

Rok uporabnosti po dodajanju v moko ali peletirano krmo: 3 mesece

Rok uporabnosti po dodajanju v peletirano krmo, ki vsebuje več kot 30 % pšenice: 1 mesec

.....

Priloga IV

Pogoji za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

Pristojni nacionalni organi, ki jih koordinira referenčna država članica, kot je ustrezno, morajo zagotoviti, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom izpolnjujejo naslednje pogoje:

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo opraviti študije o stabilnosti kondicioniranja/peletiranja s tremi serijami medicirane krme za kunce (izdelane z uporabo 200 g tilmikozina na kg predmešanice) in potrditi, da bi bila v primeru, da bi bil krmni obrok za kunce pravilno sestavljen s koncentracijo 200 ppm, vsebnost tilmikozina v peletirani krmi v obdobju 3 mesecev še vedno v območju specifikacije v višini $\pm 15\%$ nominalne vrednosti. Rezultate teh študij je treba predložiti ustreznim organom v oceno, najpozneje 12 mesecev po odločbi Komisije o tem napotitvenem postopku.