

Bilaga I

Förteckning över namn, läkemedelsformer, aktiv substans, de veterinärmedicinska läkemedlens styrka, djurslag, innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlems- stat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag
Österrike	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels ÖSTERRIKE	Pulmotil G 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
Österrike	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels ÖSTERRIKE	Pulmotil G 200 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
Belgien	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIEN	Pulmotil 40 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
Belgien	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIEN	Pulmotil 100 VET Pre- mix	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
Belgien	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIEN	Pulmotil 100 Granules	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner

Medlems- stat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag
Belgien	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIEN	Pulmotil 200 VET Pre- mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
Cypern	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien ÖSTERRIKE	Pulmotil pre-mix 200 g/kg ,πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή,για χοίρους και κονίκλους.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
Tjeckien	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien ÖSTERRIKE	Pulmotil 200 mg/g pre- mix pro medikaci krmiva	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg TYSKLAND	Pulmotil G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg TYSKLAND	Pulmotil G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg TYSKLAND	Pulmotil G 20% AMV	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag
Danmark	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANMARK	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Danmark	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANMARK	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Danmark	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby DANMARK	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Grekland	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal HealthKolblgasse 8-10 1030 Wien ÖSTERRIKE	PULMOTIL 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Spanien	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANIEN	PULMOTIL G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Spanien	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANIEN	PULMOTIL G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag
Spanien	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANIEN	PULMOTIL G 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Frankrike	LILLY France 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANKRIKE	PULMOTIL TILMICOSINE 40 PORC-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Frankrike	QALIAN 34 Rue Jean Monnet Zi D'Etriche 49500 Serge FRANKRIKE	SANTAMIX TILMICOSINE 40 PORCINS - LAPINS	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Frankrike	SOGIVAL 200 Route de Mayenne Zi des Touches 53000 Laval FRANKRIKE	CONCENTRAT VO 08 TILMICOSINE PORCIN-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Ungern	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien ÖSTERRIKE	Pulmotil G 200 gyógypre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Irland	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL STORBRITANNIEN	Pulmotil G40 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag
Irland	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL STORBRITANNIEN	Pulmotil G100 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Irland	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL STORBRITANNIEN	Pulmotil G200 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Italien	ELI LILLY ITALIA SPA VIA GRAMSCI 731/733 - SESTO FIORENTINO - FI ITALIEN	PULMOTIL G 200 PRE-MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Italien	CEVA VETEM SpA via Colleoni 15 20041 Agrate Brianza (MB) ITALIEN	MICLOZAN 200 PRE-MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Nederländerna	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten NEDERLÄNDERNA	PULMOTIL® G40 pre-mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Nederländerna	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten NEDERLÄNDERNA	PULMOTIL® G100 pre-mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner

Medlems- stat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag
Neder- länderna	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten NEDERLÄNDERNA	PULMOTIL® G200 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
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 tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
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 tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
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 tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
Rumänien	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien ÖSTERRIKE	PULMOTIL 200g/kg pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner
Slovakien	Elli Lilly and Company Limited. Speke OperationsFleming RoadSpeke Liverpool L24 9LN STORBRITANNIEN	Pulmotil G 200 pre-mix ad us.vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehålla nde foder	Svin, kaniner

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag
Storbritannien	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL STORBRITANNIEN	Pulmotil G100 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner
Storbritannien	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL STORBRITANNIEN	Pulmotil G200 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosin per kg förblandning	Förblandning för läkemedelsinnehållande foder	Svin, kaniner

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé och märkning

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av alla förblandningar för läkemedelsinnehållande foder som innehåller 40, 100 eller 200 g tilmikosin per kg förblandning och administreras till kaniner (*se bilaga I*)

1. Inledning

Förblandningarna för läkemedelsinnehållande foder som innehåller 40 g, 100 g eller 200 g tilmikosin per kg förblandning är veterinärmedicinska läkemedel som är indicerade för svin för att förebygga och behandla respiratorisk sjukdom orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* och andra organismer som är känsliga för tilmikosin. Dessutom är dessa veterinärmedicinska läkemedel indicerade för kaniner för att förebygga och behandla respiratorisk sjukdom orsakad av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica* som är mottagliga för tilmikosin.

Den 8 april 2011 inledde Europeiska kommissionen ett hänskjutande enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG, i dess senaste lydelse, för alla förblandningar för läkemedelsinnehållande foder som innehåller 40, 100 eller 200 g tilmikosin per kg förblandning och administreras till kaniner. CVMP ombads uttala sig om den rekommenderade dosen och inblandningshalterna i foder för förblandningar för läkemedelsinnehållande foder som innehåller 40, 100 eller 200 g tilmikosin per kg förblandning och administreras till kaniner. Kommittén ombads också ge sin rekommendation om huruvida godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in.

Innehavarna av godkännandet för försäljning ombads tillhandahålla följande:

1. Motivering och relevanta stödjande uppgifter för den rekommenderade dosen och inblandningshalterna i foder för förblandningar för läkemedelsinnehållande foder som innehåller 40, 100 eller 200 g tilmikosin per kg förblandning och administreras till kaniner.
2. Enligt CVMP:s riktlinje "Note for guidance: additional quality requirements for products intended for incorporation into animal feedingstuffs (medicated pre-mixes)" (EMA/CVMP/080/95)¹ måste den dagliga dosen av den läkemedelsinnehållande förblandningen ingå i minst halva den dagliga ransonen till de behandlade djuren. Bekräftelse ska lämnas att detta krav kommer att tillgodoses i alla förpackningsstorlekar för alla de olika styrkorna.
3. Såsom beskrivs i CVMP:s riktlinje (EMA/CVMP/080/95) ska en beskrivning ges av hur förblandningen ska blandas in i fodret. Det relevanta rådet som ges i produktliteraturen ska tillhandahållas tillsammans med en diskussion om huruvida detta överensstämmer med CVMP:s riktlinje (EMA/CVMP/080/95). Denna diskussion ska understödjas med lämpliga uppgifter, dvs. uppgifter som bekräftar pelleteringsvillkorens lämplighet och gör tydligt att dessa villkor inte påverkar foderläkemedlets hållbarhetstid (1 månad). Om det befintliga rådet inte anses tillräckligt ska ett förslag till reviderad text lämnas in.

(¹) CVMP Note for Guidance: additional quality requirements for products intended for incorporation into animal feedingstuffs (medicated premixes) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf

2. Diskussion om tillgängliga data

Stödjande uppgifter för den rekommenderade dosen

Under det föregående hänskjutningsförfarandet enligt artikel 34 i direktiv 2001/82/EG (EMA/V/A/037) ⁽²⁾ bedömde CVMP effekten av tilmikosin hos kanin och fann att enligt de prekliniska studierna och uppgifterna om minsta inhiberande koncentration (MIC) – trots vissa brister hos den kliniska fältstudien som använde produktens dosering – är den effektiva doseringen i foder 12,5 mg/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar för att förebygga och behandla respiratorisk sjukdom orsakad av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica* hos kaniner. CVMP tog även hänsyn till att kaniner är ett mindre djurslag med specifika problem vad gäller tillgången till godkända veterinärmedicinska läkemedel för denna art samt beaktade användningsbakgrunden och de olika hanteringsåtgärder som nu framställs i den harmoniserade produktresumén (bakteriologisk provtagning och mottaglighetstester rekommenderas).

Oral administrering av tilmikosin till kaniner vid 12,5 mg/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar visade att de uppnådda koncentrationerna av tilmikosin i lungvävnad och alveolära makrofager i lungorna översteg de som sågs i plasma med 7 respektive 400 gånger från den andra behandlingsdagen. Nivåerna i lungvävnaderna förblev dessutom höga under hela behandlingen. De farmakokinetiska parametrarna bekräftar den effektiva dosen av tilmikosin. Denna dos ska upprätthållas genom en ordentlig blandning av olika koncentrationer av läkemedelsinnehållande förblandningar in i fodret.

I svaren till CVMP:s frågelista infördes hänvisningar till den farmakokinetiska/farmakodynamiska studien och MIC-uppgifter till stöd för användning vid respiratorisk sjukdom hos kaniner vid en dos på 12,5 mg/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar (tidigare inlämnad) vilket ansågs godtagbart.

Inblandningshalter

Innehavarna av godkännandet för försäljning rapporterade att administreringen av foder till de livsmedelsproducerande kaninerna sker via helfoder. Den genomsnittliga storleken på en blandare för djurfoder kan variera mellan 3 och 5 ton och läkemedelsinnehållande helfoder för kaniner produceras i blandare av samma storlek.

Vad gäller det avsedda djurslagets ätbeteende är det känt att kaniner äter ofta (upp till 30 gånger om dagen med 2–8 g foder under perioder av 4–6 minuter ⁽³⁾). På så sätt kan en kanin på 1,5 kg i genomsnitt konsumera 180 g foder om dagen. Sjuka djur konsumerar mindre, med en godtagbar nivå på 100 g om dagen.

Den godkända dosen är 12,5 mg/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar, vilket uppnås genom att blanda in 200 g tilmikosin per ton slutfoder (motsvarande 200 ppm). Med hänsyn till den tillhandahållna informationen fann CVMP att kravet på att dosen ska ingå i minst halva dagsransonen har uppfyllts och att det är möjligt att uppnå målsättningen på 200 ppm tilmikosin per ton foder med alla förpackningsstorlekar av de olika styrkorna (40 g, 100 g och 200 g).

Vad gäller mjölfoder ligger koncentrationerna 10–13 procent högre än den förväntade nominella koncentrationen på 200 mg/kg. Dessa högre värden bör undersökas närmare eftersom de skulle leda till en högre dos än måldosen.

⁽²⁾ CVMP:s yttrande efter ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 34 om Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix med synonymer (2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/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.

I en studie som tillhandahölls om homogeniteten i en 200 g förblandning användes två olika satser av 200 g förblandning för att bereda 4 pilotsatser läkemedelsinnehållande foder (2 satser smulfoder och 2 satser pelleterat foder). Homogenitet konstaterades eftersom variationskoefficienten var mindre än 5 procent i alla av de testade fallen. Halten av tilmikosin var omkring 105 procent av det teoretiska värdet på 200 ppm för smulfoder och den återvunna halten av tilmikosin i pelleterat foder var 100–103 procent. Enligt stabilitetsresultaten sågs ingen signifikant förändring efter 3 månader vad gäller utseende och förlust vid torkning.

Inga data om inblandning tillhandahölls för Tilmikosin 40 g förblandning. Detta ansågs godtagbart eftersom homogenitet för läkemedelsinnehållande foder uppnås vid låga koncentrationer av läkemedelsinnehållande förblandningar. Inblandningshalten av Tilmikosin 40 g förblandning i fodret ska vara 5 kg per ton (kravet i den europeiska farmakopéns monografi om förblandningar för läkemedelsinnehållande foder för veterinär användning).

I resultaten av en studie av blandningens enhetlighet (med tilmikosin 100 g och 200 g förblandningar), med erhållna homogenitetsresultat från tio analyserade prov per sats, framkom inga prov utanför intervallet på 85–115 procent av den genomsnittliga halten. Den genomsnittliga halten i pelleterat foder låg inom intervallet på 90–110 procent av den nominella halten varför homogeniteten anses vara konstaterad för dessa läkemedelsinnehållande foder.

När halten av tilmikosin i mjölfodren under testet av blandningens enhetlighet (dvs. före pelletering) jämfördes med halten av tilmikosin i pelleterat foder sågs en signifikant minskad halt av tilmikosin, även om denna minskning låg inom det förinställda acceptansintervallet på ± 15 procent.

Vad gäller mjölfoder låg den genomsnittliga halten utanför intervallet på 90–110 procent av den nominella halten (180–220 ppm) eftersom koncentrationsvärdena var högre än den förväntade nominella koncentrationen på 200 ppm ± 10 procent (värden mellan 198,1 och 243,6 ppm). Koncentrationerna ligger 10–13 procent högre än den förväntade nominella koncentrationen på 200 mg/kg. Samtidigt som den påvisade homogeniteten ansågs godtagbar måste de värden som var högre än förväntat få en förklaring, med tanke på att om dessa mjölfoder gavs till djur så skulle koncentrationen i dessa foder var högre än måldosen på 200 ppm.

Konditioneringen och pelleteringen beskrevs. Endast läkemedelsinnehållande foder för kaniner som beretts med tilmikosin 100 g förblandning användes. Det ansågs riktigt att testa en enda styrka eftersom koncentrationen av tilmikosin i samtliga fall skulle vara 200 ppm i de slutgiltiga läkemedelsinnehållande fodren, då homogeniteten i de andra läkemedelsinnehållande förblandningarna var tillräckligt motiverad.

Lagringsstabiliteten för pellets utvärderades genom att undersöka skillnaden i tilmikosin-provens nivå under en period av 12 veckor vid 25°C/60 procent relativ luftfuktighet och 40°C/70 procent relativ luftfuktighet. Med tanke på att stabilitetsresultaten för pelleterat läkemedelsinnehållande foder för kaniner stämde överens med resultaten för pelleterat läkemedelsinnehållande foder för svin, ansågs en hållbarhetsperiod på 3 månader godtagbar efter inblandning i fodren.

En sänkt halt av tilmikosin för pelleterat läkemedelsinnehållande foder till svin innehållande över 30 procent vete noterades. Efter att ha beaktat egenskaperna hos ett kaninfoder som används för att bereda pelleterat läkemedelsinnehållande foder drogs slutsatsen att den högsta gränsen för spannmålsmjöl som kan användas i kommersiella foder som fodertillsats till kaniner inte får överstiga 30 procent (inblandning av 30 procent vetemjöl är inte lämpligt på grund av risken för att utlösa allvarliga tarmproblem).

Då det skulle vara olämpligt att blanda in 30 procent vetemjöl i pelleterat läkemedelsinnehållande foder för kaniner fann man att hållbarhetsbegränsningen efter inblandning i mjöl genom ett arbetsfördelningsförfarande inte innebar några problem eftersom detta fall inte förväntas uppstå hos

kaniner. Eftersom produktinformationen är gemensam för svin och kaniner ansågs en månads hållbarhet godtagbart efter inblandning i pelleterat foder innehållande över 30 procent vete.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Nyttabedömning

Direkt nytta

Den effektiva dosen i foder är 12,5 mg/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar för att förebygga och behandla respiratorisk sjukdom orsakad av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica* hos det mindre djurslaget kaniner.

Med hänsyn till den tillhandahållna informationen anses målsättningen på 200 g tilmikosin per ton pelleterat kaninfoder (200 ppm) möjlig att uppnå med en lämplig inblandningshalt av tilmikosin 40 g förblandning, tilmikosin 100 g förblandning och tilmikosin 200 g förblandning, och med alla redan nämnda förpackningsstorlekar.

Riskbedömning

En risk har fastställts i bedömningen till följd av de höga halterna av tilmikosin i mjölfodret före konditionerings-/pelleteringsförfarandet och ingen förklaring har tillhandahållits.

Utvärdering av nytta-riskförhållandet

Det har bestämts att den effektiva dosen i foder är 12,5 mg/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar för att förebygga och behandla respiratorisk sjukdom orsakad av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica* hos det mindre djurslaget kaniner.

Höga halter av tilmikosin i kaninmjölfodret har iakttagits före konditionerings-/pelleteringsförfarandet. Trots att det bekräftades att beredningen inte hade överdoserats var det inte möjligt att finna något skäl till dessa resultat och man fann att resultaten hamnade utanför det normala intervall som setts i andra foderstudier.

Slutsats om nytta-riskförhållandet

Vad gäller den rekommenderade dosen har det bestämts att den effektiva dosen i foder är 12,5 mg per kg kroppsvikt/dag under 7 dagar för att förebygga och behandla respiratorisk sjukdom orsakad av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica* hos det mindre djurslaget kaniner.

Vad gäller inblandningshalterna fann man att kravet på att dosen ska ingå i minst halva dagsransonen har uppfyllts och att det är möjligt att uppnå målsättningen på 200 ppm tilmikosin per ton foder med alla förpackningsstorlekar av de olika styrkorna (40 g, 100 g och 200 g).

Oavsett de oförklarade höga mjölprovsresultaten har det antagits att det vid korrekt beredning av kaninfodermjöl med en koncentration på 200 ppm (istället för de rapporterade höga halterna) skulle förväntas att halten av tilmikosin i det pelleterade fodret ligger kvar inom det angivna intervallet på ± 15 procent av det nominella värdet. Detta understöddes ytterligare efter en analys av andra data som tillhandahållits från pilotsatser där inga sådana problem hittills uppstått.

De höga halterna av tilmikosin i foderläkemedlet före pelleteringsförfarandet behöver närmare förklaras. CVMP begär därför att stabilitetsstudier av konditionering/pelletering genomförs med tre satser av läkemedelsinnehållande foder för kaniner för att bekräfta om de höga tilmikosin-värdena är eller inte är typiska resultat (se bilaga IV).

Skäl till ändring av produktresumé och märkning

- CVMP beaktade den rekommenderade dosen och inblandningshalterna i foder för förblandningar för läkemedelsinnehållande foder som innehåller 40, 100 eller 200 g tilmikosin per kg förblandning och administreras till kaniner.
- CVMP fann att den rekommenderade dosen i foder är 12,5 mg/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar för kaniner för att förebygga och behandla respiratorisk sjukdom orsakad av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica*.
- CVMP beaktade de data som tillhandahållits beträffande inblandningshalterna och enades om att kravet på att dosen ska ingå i minst halva dagsransonen har uppfyllts och att det är möjligt att uppnå målsättningen på 200 ppm tilmikosin per ton foder med alla förpackningsstorlekar av de olika styrkorna (40 g, 100 g och 200 g).
- CVMP beaktade att höga halter av tilmikosin i kaninmjölfodret har iakttagits före konditionerings-/pelleteringsförfarandet.

CVMP har därför rekommenderat ändringar i godkännandet för försäljning för alla förblandningar för läkemedelsinnehållande foder som innehåller 40, 100 eller 200 g tilmikosin per kg förblandning och administreras till kaniner (se bilaga I) för att ändra produktresumén och märkningen i linje med de rekommenderade ändringarna i produktinformationen i enlighet med bilaga III.

Villkoret för godkännandena för försäljning finns beskrivet i bilaga IV.

Bilaga III

Ändringar i de relevanta avsnitten av produktresumén och märkningen

Ändringar i de relevanta avsnitten av produktresumén

Anmärkning: Texten skuggad i grått här nedan gäller inte för MICLOZAN 200 förblandning (se bilaga I till yttrandet)

Produktresumé

4.9 Dos och administreringssätt:

.....

Upptaget av läkemedelsinnehållande foder beror på djurens kliniska skick. För att få korrekt dosering måste koncentrationen av tilmikosin justeras med hänsyn härtill.

Använd följande formel:

$$\text{kg förblandning/ton foder} = \frac{\text{Dos (mg/kg kroppsvikt)} \times \text{kroppsvikt (kg)}}{\text{Dagligt foderintag (kg)} \times \text{förblandningens styrka (g/kg)}}$$

Kaniner

Administreras i fodret vid 12,5 mg/kg kroppsvikt/dag av tilmikosin (motsvarande 200 ppm i fodret) under 7 dagar.

Indikation	Dos av tilmikosin	Behandlingsduration	Inblandning i foder
Förebyggande och behandling av respiratorisk sjukdom	12,5 mg/kg kroppsvikt/dag	7 dagar	1 kg tilmikosin 200 g förblandning/ton 2 kg tilmikosin 100 g förblandning/ton 5 kg tilmikosin 40 g förblandning/ton

”För att säkerställa en omsorgsfull spridning av produkten bör den först blandas med en lämplig mängd foderingsredienser (20–50 kg) före inblandningen i slutfodret.

.....

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet efter inblandning i mjöl eller pelleterat foder: 3 månader

Hållbarhet efter inblandning i pelleterat foder innehållande över 30 procent vete: 1 månad

.....

Ändringar i de relevanta avsnitten av märkningen

Anmärkning: Texten skuggad i grått här nedan gäller inte för MICLOZAN 200 förblandning (se bilaga I):

6. INDIKATIONER

.....

Upptaget av läkemedelsinnehållande foder beror på djurens kliniska skick. För att få korrekt dosering måste koncentrationen av tilmikosin justeras med hänsyn härtill.

Använd följande formel:

$$\text{kg förblandning/ton foder} = \frac{\text{Dos (mg/kg kroppsvikt)} \times \text{kroppsvikt (kg)}}{\text{Dagligt foderintag (kg)} \times \text{förblandningens styrka (g/kg)}}$$

Kaniner

Administreras i fodret vid 12,5 mg/kg kroppsvikt/dag av tilmikosin (motsvarande 200 ppm i fodret) under 7 dagar.

Indikation	Dos av tilmikosin	Behandlingsduration	Inblandning i foder
Förebyggande och behandling av respiratorisk sjukdom	12,5 mg/kg kroppsvikt/dag	7 dagar	1 kg tilmikosin 200 g förblandning/ton 2 kg tilmikosin 100 g förblandning/ton 5 kg tilmikosin 40 g förblandning/ton

"För att säkerställa en omsorgsfull spridning av produkten bör den först blandas med en lämplig mängd foderingsredienser (20–50 kg) före inblandningen i slutfodret.

.....

10. UTGÅNGSDATUM

...

Hållbarhet efter inblandning i mjöl eller pelleterat foder: 3 månader

Hållbarhet efter inblandning i pelleterat foder innehållande över 30 procent vete: 1 månad

.....

Bilaga IV

Villkor för godkännandet för försäljning

Behöriga nationella myndigheter, i förekommande fall samordnade av ifrågavarande referensmedlemsstat, ska säkerställa att innehavarna av godkännandet för försäljning till fullo uppfyller följande villkor:

Innehavarna av godkännandet för försäljning ska genomföra stabilitetsstudier av konditionering/pelletering med tre satser av läkemedelsinnehållande foder för kaniner (tillverkade med hjälp av tilmikosin 200 g per kg förblandning) för att bekräfta att halten av tilmikosin i det pelleterade fodret, vid korrekt beredning av kaninfodermjölet med en koncentration på 200 ppm, skulle ligga kvar inom det angivna intervallet på ± 15 procent av det nominella värdet under en period av 3 månader. Resultaten av dessa studier ska lämnas in till relevanta myndigheter för bedömning senast 12 månader efter kommissionens beslut om detta hänskjutningsförfarande.