

I LISA

Veterinaarravimi nimetuste, ravimvormide, toimeainete, tugevuste, loomaliikide, müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

Liikmesriik (EL/EMP)	Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvus- vaheline mitte- kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Looma- liigid
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	Tilmikosiin (fosfaadina)	100 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud
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	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA	Pulmotil 40 VET Pre-mix	Tilmikosiin (fosfaadina)	40 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA	Pulmotil 100 VET Pre- mix	Tilmikosiin (fosfaadina)	100 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA	Pulmotil 100 Granules	Tilmikosiin (fosfaadina)	100 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud

Liikmesriik (EL/EMP)	Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvus- vaheline mitte- kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Looma- liigid
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA	Pulmotil 200 VET Pre- mix	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Küpros	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.	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Tšehhi Vabariik	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Pulmotil 200 mg/g pre- mix pro medikaci krmiva	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Saksamaa	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg SAKSAMAA	Pulmotil G 40	Tilmikosiin (fosfaadina)	40 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Saksamaa	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg SAKSAMAA	Pulmotil G 100	Tilmikosiin (fosfaadina)	100 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Saksamaa	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg SAKSAMAA	Pulmotil G 20% AMV	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud

Liikmesriik (EL/EMP)	Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvus- vaheline mitte- kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Looma- liigid
Taani	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby TAANI	Pulmotil Vet.	Tilmikosiin (fosfaadina)	40 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Taani	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby TAANI	Pulmotil Vet.	Tilmikosiin (fosfaadina)	100 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Taani	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby TAANI	Pulmotil Vet.	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Kreeka	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal HealthKolblgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	PULMOTIL 200	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Hispaania	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid HISPAANIA	PULMOTIL G 40	Tilmikosiin (fosfaadina)	40 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Hispaania	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid HISPAANIA	PULMOTIL G 100	Tilmikosiin (fosfaadina)	100 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud

Liikmesriik (EL/EMP)	Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvus- vaheline mitte- kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Looma- liigid
Hispaania	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid HISPAANIA	PULMOTIL G 200	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Prantsus- maa	LILLY PRANTSUSMAA 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex PRANTSUSMAA	PULMOTIL TILMICOSINE 40 PORC-LAPIN	Tilmikosiin (fosfaadina)	40 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Prantsus- maa	QALIAN 34 Rue Jean Monnet Zi D'Etriche 49500 Serge PRANTSUSMAA	SANTAMIX TILMICOSINE 40 PORCINS - LAPINS	Tilmikosiin (fosfaadina)	40 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Prantsus- maa	SOGEVAL 200 Route de Mayenne Zi des Touches 53000 Laval PRANTSUSMAA	CONCENTRAT VO 08 TILMICOSINE PORCIN- LAPIN	Tilmikosiin (fosfaadina)	40 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Ungari	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolblgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Pulmotil G 200 gyógypre-mix	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Iirimaa	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ÜHENDKUNINGRIIK	Pulmotil G40 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmikosiin (fosfaadina)	40 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud

Liikmesriik (EL/EMP)	Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvus- vaheline mitte- kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Looma- liigid
Iirimaa	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ÜHENDKUNINGRIIK	Pulmotil G100 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmikosiin (fosfaadina)	100 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Iirimaa	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ÜHENDKUNINGRIIK	Pulmotil G200 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Itaalia	ELI LILLY ITALIA SPA VIA GRAMSCI 731/733 - SESTO FIORENTINO - FI ITAALIA	PULMOTIL G 200 PRE- MIX	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Itaalia	CEVA VETEM SpA via Colleoni 15 20041 Agrate Brianza (MB) ITAALIA	MICLOZAN 200 PRE-MIX	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Madalmaad	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten MADALMAAD	PULMOTIL® G40 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmikosiin (fosfaadina)	40 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud
Madalmaad	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten MADALMAAD	PULMOTIL® G100 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmikosiin (fosfaadina)	100 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud

Liikmesriik (EL/EMP)	Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvus- vaheline mitte- kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Looma- liigid
Madalmaad	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten MADALMAAD	PULMOTIL® G200 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud
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	Tilmikosiin (fosfaadina)	40 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud
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	Tilmikosiin (fosfaadina)	100 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud
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	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud
Rumeenia	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	PULMOTIL 200g/kg pre- mix	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud
Slovaki Vabariik	Elli Lilly and Company Limited. Speke OperationsFleming RoadSpeke Liverpool L24 9LN ÜHENDKUNINGRIIK	Pulmotil G 200 pre-mix ad us.vet.	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud

Liikmesriik (EL/EMP)	Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Rahvus- vaheline mitte- kaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Looma- liigid
Ühend- kuningriik	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ÜHENDKUNINGRIIK	Pulmotil G100 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmikosiin (fosfaadina)	100 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud
Ühend- kuningriik	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ÜHENDKUNINGRIIK	Pulmotil G200 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmikosiin (fosfaadina)	200 g tilmikosiini kg eelsegu kohta	Ravimsööda eelsegu	Sead, küllikud

II lisa

Teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi märgistuse muutmise alused

Kõigi küülikutele manustatavate 40 g, 100 g või 200 g tilmikosiini eelsegu kg kohta sisaldavate ravimsöötade eelsegude (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Ravimsööda eelsegud, mis sisaldavad 40 g, 100 g või 200 g tilmikosiini eelsegu kg kohta, on veterinaarravimid, mis on näidustatud bakterite *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* ja teiste tilmikosiini suhtes tundlike mikroorganismide põhjustatud hingamisteede haiguste raviks ning profülaktikaks sigadel. Samuti on need veterinaarravimid näidustatud tilmikosiini suhtes tundlike bakterite *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* põhjustatud respiratoorsete haiguste profülaktikaks ja raviks küülikutel.

8. aprillil 2011 tegi Euroopa Komisjon muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohase esildise kõigi küülikutele manustatavate 40 g, 100 g või 200 g tilmikosiini eelsegu kg kohta sisaldavate ravimsöötade eelsegude suhtes. Veterinaarravimite komiteel paluti anda aramus soovitatavate annuste ja söödale lisatavate koguste kohta ravimsöötade eelsegude suhtes, mis sisaldavad 40 g, 100 g või 200 g tilmikosiini eelsegu kg kohta ning mida manustatakse küülikutele. Veterinaarravimite komiteelt küsiti ka soovitusi, kas müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta.

Müügiload hoidjatel paluti esitada järgmine teave.

1. Põhjendused ja olulised lisaandmed soovitatavate annuste ning söödale lisatavate koguste kohta ravimsöötade eelsegudes, mis sisaldavad 40 g, 100 g või 200 g tilmikosiini eelsegu kg kohta ja mida manustatakse küülikutele.
2. Veterinaarravimite komitee suunises söödasegudesse lisatavate ravimite täiendavate kvaliteedinõuete kohta (ravimsööda eelsegud) (EMA/CVMP/080/95)¹ märgitakse, et ravimsööda eelsegu ööpäevane annus peab sisalduma vähemalt pooles ravitavate loomade ööpäevases söödakoguses. Selle nõude täitmise kohta kõigi pakendi suuruste ja kõigi ravimi tugevuste korral on vaja esitada kinnitus.
3. Veterinaarravimite komitee suunise (EMA/CVMP/080/95) järgi tuleb kirjeldada, kuidas eelsegu söödasegule lisatakse. Esitada tuleb asjakohased nõuanded ravimi dokumentatsioonist koos arvamusega, kas need on kooskõlas veterinaarravimite komitee suunisega (EMA/CVMP/080/95). Arvamust peavad toetama asjakohased andmed, nt granuleerimismeetodite sobivust kinnitavad andmed ja andmed, et need meetodid ei vähenda ravimsööda kinnitatud kõlblikkusaega (1 kuu). Kui olemasolevad soovitused ei ole piisavad, tuleb esitada teksti muutmise ettepanek.

¹ Veterinaarravimite komitee suunis loomade toidusöödasegudesse lisatavate ravimite (ravimsööda eelsegude) täiendavate kvaliteedinõuete kohta, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf

2. Olemasolevate andmete arutelu

Soovitavat annust toetavad andmed

Direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 kohase eelmise esildismenetluse ajal (EMA/V/A/037)² hindas veterinaarravimite komitee tilmikosiini efektiivsust küülikutel ning leidis, et kuigi ravimi annuseid käsitletud kliinilises väliuuringus oli mõningaid puudusi, näitavad prekliinilised uuringud ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) andmed, et bakterite *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* põhjustatud respiratoorsete haiguste profülaktikaks ja raviks küülikutel on efektiivne annus söödas 12,5 mg kehamassi kg kohta 7 ööpäeva jooksul. Lisaks leidis veterinaarravimite komitee, et küülik on vähelevinud loomaliik, kelle korral on müügiloaga veterinaarravimite turustamisel eriprobleeme, ning võttis arvesse, et ravimi kasutamine ja eri raviastmed on nüüd sätestatud ravimi omaduste ühtlustatud kokkuvõttes (soovitatakse bakterioloogiliste proovide võtmist ja ravimitundlikkuse määramist).

Tilmikosiini suukaudsel manustamisel küülikutele annuses 12,5 mg kehamassi kg kohta 7 ööpäeva jooksul leiti, et alates 2. ravipäevast ületab tilmikosiini kontsentratsioon kopsukoos ja kopsu alveolaarsetes makrofaagides kontsentratsiooni plasmas vastavalt 7 ja 400 korda ning suur kontsentratsioon püsib kopsukoos kogu ravitsükli ajal. Farmakokineetilised omadused kinnitavad tilmikosiini efektiivset annust. See annus tuleb säilitada mitmesuguse kontsentratsiooniga eelsegude lisamisel söödasegudele.

Farmakokineetilise ja farmakodünaamilise uuringu ning MIC-andmed, mis toetavad ravimi kasutamist küülikutel annuses 12,5 mg/kg 7 ööpäeva jooksul (esitatud varem), on loetletud veterinaarravimite komitee küsimustele antud vastuste loetelus ning neid peeti piisavaks.

Lisatavad kogused

Müügiloa hoidjad teatasid, et toiduloomadest küülikute söötmine toimub komplekssoodaga. Söödaseguri keskmine suurus on 3–5 tonni ja küülikute valmis ravimsööta toodetakse samade seguritega.

Sihtliigi toitumisviisi alusel on teada, et küülikud söövad sageli (kuni 30 korda päevas 2–8 g sööta korraga iga 4–6 minuti järel³). 1,5 kg küülik sööb seega ööpäevas keskmiselt 180 g sööta. Haiged loomad söövad siiski vähem, ligikaudu 100 g ööpäevas.

Heakskiidetud annus on 12,5 mg kehamassi kg kohta 7 ööpäeva jooksul, mis saavutatakse 200 g tilmikosiini lisamisel 1 t söödale (võrdväärne sisaldusega 200 ppm söödas). Esitatud teabe alusel leidis veterinaarravimite komitee, et nõue annuse sisaldumise kohta vähemalt pooles ööpäevases koguses on täidetud ning eesmärk 200 ppm tilmikosiini söödatonnis on saavutatav kõigi pakendisuuruste ja tugevuste korral (40 g, 100 g ja 200 g).

Toidusöötade korral on kontsentratsioon 10–13% suurem, kui võib eeldada nimikontsentratsioonist 200 mg/kg. Suurem kontsentratsioon vajab edasist uurimist, sest see võib põhjustada suuremat sihtannust.

Ühes 200 g eelsegu homogeensuse uuringus valmistati 200 g eelsegu kahest eri partiist ravimsööda 4 katsepartiidi (2 partiidi peenestatud sööta ja 2 partiidi granuleeritud sööta). Homogeensust näitas, et variatsioonitegur oli kõigil katsejuhtudel alla 5%. Tilmikosiini sisaldus oli peenestatud söödas 105%

² Veterinaarravimite komitee arvamus seoses artikli 34 kohase esildisega ravimite Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix ja sarnaste nimetuste kohta (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. In: Association of Exotic Mammal Veterinarians (AEMV) Sessions, Precedings, 2006

teoreetilisest 200 ppm väärtusest ja granuleeritud söödas 100–103%. Stabiilsusuuringute andmetel ei esinenud 3 kuu möödumisel olulisi muutusi välimuses ega massikadu kuivamisel.

Tilmikosiini 40 g eelsegu segamise kohta andmeid ei esitatud. Seda peeti vastuvõetavaks, sest ravimsöötade homogeensus saavutatakse ravimsööda eelsegude väikese kontsentratsiooniga. Söödale lisatav tilmikosiini 40 g eelsegu kogus on 5 kg tonni kohta (Euroopa Farmakopöa nõue ravimsöötade eelsegude veterinaarse kasutamise kohta).

Segamise ühetaolisuse uuringust (tilmikosiini 100 g ja 200 g eelsegudega) saadud homogeensuse tulemused sama partii 10 analüüsitud proovi kohta näitasid, et ükski proov ei olnud väljaspool keskmise sisalduse 85–115% vahemikku. Granuleeritud söötade keskmine sisalduse vahemik oli 90–110% nimisisaldusest ja seega olid need ravimsöödad homogeensed.

Segamise samalaadsuse uuringu ajal (st enne granuleerimist) oli tilmikosiini sisaldus toidusöödasegus võrreldes tilmikosiini sisaldusega granuleeritud söötades oluliselt väiksem, kuigi vähenemine oli lubatud $\pm 15\%$ vahemikus.

Toidusöödasegude korral ei olnud keskmine sisaldus 90–110% piires nimisisaldusest (180–220 ppm), kuid kontsentratsioon oli suurem kui eeldatav nimikontsentratsioon 200 ppm $\pm 10\%$ (väärtuste vahemik 198,1–243,6 ppm). Kontsentratsioon on 10–13% suurem eeldatavast nimikontsentratsioonist 200 mg/kg. Kuigi homogeensust peeti vastuvõetavaks, vajavad eeldatavast suuremad väärtused selgitust, sest nende segude manustamisel loomadele on nende segude kontsentratsioon suurem kui sihtannus 200 ppm.

Koostis ja granuleerimine on kirjeldatud. Kasutati üksnes tilmikosiini 100 g eelsegust valmistatud ja küülikutele ettenähtud ravisööta. Kontrollimine ainult ühe tugevusega loeti lubatuks, sest tilmikosiini kontsentratsioon valmis ravimsöötades peab alati olema 200 ppm, mida piisavalt põhjendas teiste ravimsöötade homogeensus.

Graanulite säilivust hinnati tilmikosiini sisalduse erinevus analüüsimisel 12 nädala jooksul tingimustel 25 °C ja 60% RH ning 40 °C ja 70% RH. Arvestades, et küülikute granuleeritud ravimsöötade stabiilsuskatsete tulemused sarnanesid sigade granuleeritud ravimsöötade tulemustega, leiti, et 3-kuuline kõlblikkusaeg pärast söödale lisamist on vastuvõetav.

Märgiti, et tilmikosiini sisaldus üle 30% nisu sisaldavas sigade granuleeritud ravimsöötas vähenes. Arvestades granuleeritud ravimsööda valmistamiseks kasutatud küülikusööda omadusi, järeldati, et küülikute nuumsöötade maksimaalne teraviljasisaldus peab olema alla 30% (30% nisisisaldus ei sobi raskete seedimisprobleemide tekkeriski tõttu).

Et 30% nisisisaldus küülikute granuleeritud ravimsöötas ei ole vastuvõetav, leiti, et kõlblikkusaja piiramine pärast söödaga segamist ei tekita probleeme tööjaotusmenetluse kohaldamise abil, sest seda küülikute korral ei rakendata. Et ravimiteave on sigadel ja küülikutel sama, loeti 1 kuu pikkune kõlblikkusaeg pärast üle 30% nisu sisaldava granuleeritud söödaga segamist vastuvõetavaks.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Kasulikkuse hindamine

Otsene kasulikkus

Bakterite *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* põhjustatud respiratoorsete haiguste profülaktikaks ja raviks küülikutel kui vähelevinud liigil on efektiivne annus söödas 12,5 mg kehamassi kg kohta 7 ööpäeva jooksul.

Esitatud teabe alusel leiti, et sihtannus 200 g tilmikosiini tonnis küülikute granuleeritud söödas (200 ppm) saavutatakse söödale lisatavate tilmikosiini 40 g eelsegu, tilmikosiini 100 g eelsegu ja tilmikosiini 200 g eelsegu sobivate kogustega ning kõigi mainitud pakendisuurustega.

Riskihindamine

Hindamisel leiti risk, mis on seotud suure tilmikosiinisisaldusega toidusöödasegus enne granuleerimist ja selle kohta puuduvad ka selgitused.

Kasulikkuse ja riski suhte hindamine

Bakterite *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* põhjustatud respiratoorsete haiguste profülaktikaks ning raviks küülikutel kui vähelevinud liigil on kokkuleppeline efektiivne annus söödas 12,5 mg kehamassi kg kohta 7 ööpäeva jooksul.

Küülikute toidusöödasegus täheldati enne granuleerimise algust suurt tilmikosiinisisaldust. Kuigi selgus, et segu valmistamisel ei olnud ravimit liiga palju, jäid nende tulemuste põhjuseid leidmata ning järelitati, et tulemused ei ole teistes uuringutes vaadeldud normaalvahemikus.

Kasulikkuse ja riski suhte hindamise järelendus

Bakterite *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* põhjustatud respiratoorsete haiguste profülaktikaks ning raviks küülikutel kui vähelevinud liigil on soovitatav efektiivne annus söödas 12,5 mg kehamassi kg kohta 7 ööpäeva jooksul.

Söödale lisatavate koguste suhtes leiti, et nõue annuse sisalduse kohta vähemalt pooles ööpäevases koguses on täidetud ning eesmärk 200 ppm tilmikosiini söödatonnis on saavutatav kõigi pakendisuuruste ja tugevuste korral (40 g, 100 g ja 200 g).

Kuigi toidusööda analüüsimisel leitud suure tilmikosiinisisalduse põhjus on selgitamata, leiti, et küülikute toidusöödasegu õigel valmistamisel kontsentratsiooniga 200 ppm (teatatud suuremate väärtuste asemel) võib eeldada, et granuleeritud sööda tilmikosiinisisaldus on siiski ettenähtud $\pm 15\%$ vahemikus nimiväärtusest. Seda toetasid ka hiljem esitatud lisaandmed, kus selliseid probleeme võrreldes proovipartiidega ei esinenud.

Tilmikosiini suurt sisaldust ravimsöödas enne granuleerimist tuleb veel selgitada. Veterinaarravimite komitee nõuab seetõttu granuleerimise stabiilsuuringute korraldamist küülikute ravimsööda kolme partiiga, et kinnitada, kas tilmikosiini sisalduse väärtused on tüüpilised tulemused või mitte (vt IV lisa).

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi märgistuse muutmise alused

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee kaalus soovitatavat annust ning söödale lisatavaid koguseid ravimsöötade eelsegude suhtes, mis sisaldavad 40 g, 100 g või 200 g tilmikosiini eelsegu kg kohta ja mida manustatakse küülikutele;
- komitee leidis, et bakterite *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* põhjustatud respiratoorsete haiguste profülaktikaks ning raviks küülikutel kui vähelevinud liigil on efektiivne annus söödas 12,5 mg kehamassi kg kohta 7 ööpäeva jooksul;
- komitee uuris söödale lisatavate koguste andmeid ja leppis kokku, et nõue annuse sisalduse kohta vähemalt pooles ööpäevases koguses on täidetud ning eesmärk 200 ppm tilmikosiini söödatonnis on saavutatav kõigi pakendisuuruste ja tugevuste korral (40 g, 100 g ja 200 g);

- komitee arvestas, et küülikute toidusöödasegus täheldati enne granuleerimise algust tilmikosiini suur sisaldus,

soovitab veterinaarravimite komitee muuta kõiki küülikutele manustatavate ja 40 g, 100 g või 200 g tilmikosiini eelsegu kg kohta sisaldavate ravimsööda eelsegude (vt I lisa) müügilube, et muuta ravimi omaduste kokkuvõtteid ja pakendi märgistust, kooskõlas ravimiteabe muudatustega, mis on esitatud III lisas.

Müügilubade tingimused on esitatud IV lisas.

III LISA

Ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi märgistuse asjakohaste lõikude muudatused

Ravimi omaduste kokkuvõtete asjakohaste lõikude muudatused

Märkus: hallil taustal tekst ei kehti eelsegu MICLOZAN 200 kohta (vt arvamuse I lisa)

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

.....

Ravimsööda manustamine oleneb loomade kliinilisest seisundist. Õige annuse saamiseks tuleb tilmikosiini kontsentratsiooni kohandada.

Annustamisvalem:

$$\text{kg eelsegu tonni sööda kohta} = \frac{\text{annus (mg kehamassi kg kohta)} \times \text{kehamass (kg)}}{\text{sööda tarbimine ööpäevas (kg)} \times \text{eelsegu tugevus (g/kg)}}$$

Küülikud

Söödaga manustatakse 12,5 mg tilmikosiini kehamassi kg kohta ööpäevas (võrdväärne sisaldusega 200 ppm söödas) 7 ööpäeva jooksul.

Näidustus	Tilmikosiini annus	Ravi kestus	Söödale lisatav kogus
Respiratoorsete haiguse ennetamine ja ravi	12,5 mg kehamassi kg kohta ööpäevas	7 ööpäeva	1 kg tilmikosiini 200 g eelsegu tonni kohta 2 kg tilmikosiini 100 g eelsegu tonni kohta 5 kg tilmikosiini 40 g eelsegu tonni kohta

Ravimi põhjaliku segunemise tagamiseks tuleb enne kogu söödakogusele lisamist eelsegu segada väiksema söödakogusega (20–50 kg).

.....

6.3 Kõlblikkusaeg

Kõlblikkusaeg pärast ravimi segamist toidusöödasegu või granuleeritud söödaga: 3 kuud

Kõlblikkusaeg pärast ravimi segamist üle 30% nisu sisaldava granuleeritud söödaga: 1 kuu

.....

Pakendi märgistuse asjakohaste lõikude muudatused

Märkus: hallil taustal tekst ei kehti eelsegu MICLOZAN 200 kohta (vt I lisa):

6. Näidustused

.....

Ravimsööda manustamine oleneb loomade kliinilisest seisundist. Õige annuse saamiseks tuleb tilmikosiini kontsentratsiooni kohandada.

Annustamisvalem:

$$\text{kg eelsegu tonni sööda kohta} = \frac{\text{annus (mg kehamassi kg kohta)} \times \text{kehamass (kg)}}{\text{sööda tarbimine ööpäevas (kg)} \times \text{eelsegu tugevus (g/kg)}}$$

Küülikud

Söödaga manustatakse 12,5 mg tilmikosiini kehamassi kg kohta ööpäevas (võrdväärne sisaldusega 200 ppm söödas) 7 ööpäeva jooksul.

Näidustus	Tilmikosiini annus	Ravi kestus	Söödale lisatav kogus
Respiratoorsete haiguse ennetamine ja ravi	12,5 mg kehamassi kg kohta ööpäevas	7 ööpäeva	1 kg tilmikosiini 200 g eelsegu tonni kohta 2 kg tilmikosiini 100 g eelsegu tonni kohta 5 kg tilmikosiini 40 g eelsegu tonni kohta

Ravimi põhjaliku segunemise tagamiseks tuleb enne kogu söödakogusele lisamist eelsegu segada väiksema söödakogusega (20–50 kg).

.....

10. KÕLBLIKKUSAEG

...

Kõlblikkusaeg pärast ravimi segamist toidusöödasegu või granuleeritud söödaga: 3 kuud

Kõlblikkusaeg pärast ravimi segamist üle 30% nisu sisaldava granuleeritud söödaga: 1 kuu

.....

IV LISA

Müügiloa tingimused

Riikide pädevad asutused, mida koordineerib viiteliikmesriik, kui see on asjakohane, tagavad, et müügiloa hoidjad täidavad järgmised tingimused:

Müügiloa hoidjad peavad korraldama eeltöötlemise/granuleerimise stabiilsusuuringud küülikute ravimsööda kolme partiiga (mis on valmistatud tilmikosiini 200 g eelsegust), et kinnitada, kas küülikute toidusöödasegu õigel koostamisel kontsentratsiooniga 200 ppm püsib tilmikosiini sisaldus granuleeritud söödas 3 kuu jooksul lubatud vahemikus $\pm 15\%$ nimiväärtusest. Uuringute tulemused peab esitama pädevatele asutustele kuni 12 kuud pärast komisjoni otsust selle esildismenetluse kohta.