

I lisa

**Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste,
loomaliikide, manustamisviiside ja müügiloa
taotlejate / hoidjate loetelu liikmesriikides**

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Austria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised vasikad lambad kitsed sead koerad	intramuskulaarne
Belgia	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne
Belgia	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Bulgaaria	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Horvaatia	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Küpros	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Taani	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Taani	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Taani	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Eesti	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Soome	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Prantsusmaa	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Prantsusmaa	HUVEPHARMA Uitbreedingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Prantsusmaa	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Prantsusmaa	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Prantsusmaa	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Saksamaa	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Saksamaa	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Saksamaa	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)

ELI/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Saksamaa	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne
Kreeka	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Ungari	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Ungari	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Ungari	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)

ELI/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Iirimaa	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne
Iirimaa	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Iirimaa	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Iirimaa	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne
Itaalia	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)

ELI/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Itaalia	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead koerad	intramuskulaarne
Itaalia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Itaalia	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne
Itaalia	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Läti	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Madalmaad	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne
Poola	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpia Belgium	Pharmasin	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Poola	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Poola	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne
Poola	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Portugal	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Ldª R. Cesário Verde, 5 - piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 Queijas Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne
Rumeenia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Rumeenia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne
Slovakkia	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Slovakkia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne
Sloveenia	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Hispaania	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	VETOQUINOL ESPECIALIDADES VETERINARIAS, S.A. A. Fuencarral Alcobendas km 15 700 Edificio Europa I Portal 3 2º5 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	TYLUCIL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Hispaania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Hispaania	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised lambad kitsed sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Rootsi	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)
Ühendkuningriik	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamisviis
Ühendkuningriik	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne
Ühendkuningriik	Vetoquinol UK Ltd Vetoquinol House Great Slade Buckingham Industrial Park Buckingham MK18 1PA United Kingdom	Tylucyl 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	tülosiin	süstelahus	200,000 IU/ml	veised sead	intramuskulaarne, aeglane intravenoosne (veised)

II lisa

**Teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte,
mürgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused**

***Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiidi raviks ette nähtud tülosiini sisaldavate parenteraalsete veterinaarravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

1. Sissejuhatus

Tülosiin on makroliidantibiootikum, mida tekitab *Streptomyces fradiae*. Tülosiin toimib peamiselt grampositiivsete bakterite ja mükoplasmade vastu. Tülosiin on *Enterobacteriaceae* vastu ebaefektiivne. Tülosiini ning selle fosfaat- ja tartraatsooli kasutatakse toiduloomaliikidel neile ainetele tundlike organismide tekitatud seisundite raviks. Neid ravimeid tohib manustada suu kaudu või parenteraalselt. Makroliidid on nii inim- kui ka veterinaarmeditsiinis liigitatud kriitiliselt tähtsateks antimikroobseteks aineteks, kuid inimmeditsiinis tülosiini ei kasutata.

Soome märkis, et *Mycoplasma* spp. (või patogeeni *Mycoplasma bovis*) põhjustatud veiste mastiidi raviks ette nähtud tülosiini sisaldavatel parenteraalsetel veterinaarravimitel juba on Euroopa Liidus müügiluba või nende müügiloa taotlust menetletakse.

Patogeeni *M. bovis* põhjustatud mastiit erineb mitmeti infektsioonidest, mida põhjustavad tavalisemad mastiiti tekitavad patogeenid (nt *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Sageli on haigestunud udarast üle veerandi ja piima teke väheneb oluliselt. Patogeen on väga nakkav ja tekitab suurt majanduskahju.

Soome märkis, et praegune teaduskirjandus ei toeta näidustust „patogeeni *Mycoplasma bovis* põhjustatud veiste mastiit“, vaid sageli märgitakse, et mükoplasma põhjustatud veiste mastiidi antimikroobse ravi võimalused puuduvad.

Soome oli arvamusel, et mükoplasma põhjustatud mastiidi ebaefektiivne ravi on oluline looma- ja inimtervise probleem, sest see lükkab edasi õiget diagnoosi ja võimaldab patogeenil levida teistele lehmadele, takistab efektiivseid/arukaid nakkustõrjemeetmeid ja suurendab antimikroobsete ainete ebavajaliku kasutamise tõttu antimikroobse resistentsuse tekkeriski.

Seega algatas Soome 22. juunil 2016 direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 kohase esildismenetluse, mis käsitleb *Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiidi raviks ette nähtud tülosiini sisaldavaid parenteraalseid veterinaarravimeid. Veterinaarravimite komiteel paluti läbi vaadata olemasolevad andmed ja praegused teaduslikud seisukohad ning esitada aramus, kas näidustusel „*Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiit“ tohib anda eespool nimetatud ravimite müügilube, näidustust ravimiteabes säilitada või muuta või sellest kustutada.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Tülosiini kasutamist veterinaarravimina on käsitletud veterinaarravimite komitee aruteludokumentis „Makroliidide, linkosamiidide ja streptogramiinide kasutamisest toiduloomadel Euroopa Liidus: resistentsuse teke ning mõju inim- ja loomatervisele“ (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Komitee järeldas, et ravimi kasutusnäidustusi tuleb soovitatavalt piirata nendega, mille efektiivsus on tõestatud, ja vältida tuleb üldnäidustusi, millel ei ole kindlat kliinilist põhjendust. Väheste andmetega vanemate ravimite korral tuleb näidustused praeguste teaduslike andmete alusel läbi vaadata ja parandada, kus asjakohane.

¹ CVMP reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

Menetluse ajal ei esitanud ükski asjaomane müügiloa taotleja/hoidja andmeid, mis toetavad tülosiini sisaldavate parenteraalsete ravimite kasutamist *Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiidi ravis. Võrdlusravimi Tylan 200 mg/ml müügiloa hoidja Elanco Animal Health nõustus tõstatatud probleemidega ja järeldas, et selle näidustuse toetuseks ei ole piisavalt usaldusväärseid prekliinilisi ja kliinilisi andmeid. Seega soovitas ta kustutada Euroopa Liidus tülosiini sisaldavate asjaomaste süsteravimite näidustuste hulgast näidustuse „*Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiit“.

Mycoplasma spp. põhjustab kogu maailmas veistel mitmesuguseid infektsioone, sealhulgas hingamiseldundite haigusi, keskkõrvapõletikku, artriiti ja mastiiti. Perekonna peamine patogeen on *Mycoplasma bovis*, mis esimest korda isoleeriti veiste mastiidi korral 1960. aastatel Ameerika Ühendriikides. Sellest ajast alates on see patogeen levinud veistele kogu maailmas ja teadaolevalt tekitab haigestunud karjades suurt majanduskahju.

Patogeeni *M. bovis* põhjustatud mastiit erineb mitmeti infektsioonidest, mida põhjustavad tavalisemad mastiiti tekitavad patogeenid (nt *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). *M. bovis* on väga nakkav udarapatogeen, mis tüüpiliselt põhjustab mitut udaraveerandit haaravat mastiiti ja võib levida hematogeenselt. Kliinilised nähud varieeruvad, kuid piima teke väheneb tavaliselt oluliselt. Nakatunud lehmad võivad näida väliselt normaalsed ja kliinilisi nähte on vähe, isegi rasketel juhtudel. Haigestunud loomade piim võib näida normaalne, kuid see võib sisaldada ka mädast ja/või ebanormaalseid ja ebanormaalse värviga sekrete. Peale leviku muudesse udaraveeranditesse on võimalik ka mükoplasma hematogeenne levik mujale kehaosadesse, näiteks liigestesse, hingamiseldunditesse ja kõrvadesse. Mükoplasma levib kergesti nakatunud piima või lüpsivahendite kaudu, mistõttu võib lehma diagnoosimata või ebaefektiivselt ravitud mastiit põhjustada mitmesuguseid infektsioone eri vanustes loomadel.

Mükoplasmad ei kasva tavalistel söötmetel, mis takistab haiguse diagnoosimist. Vaja on kasutada erisöötmel ja -gaasikeskkonda ning pikka inkubatsiooniaega (7...10 päeva). Samal põhjusel on keerukas määrata *Mycoplasma* spp. tundlikkust. Veterinaarse tülosiini esmase heakskiitmise ajal puudus rahvusvaheliselt aktsepteeritud tundlikkuse määramise meetodika ja see puudub seniajani.

Praegused tehnoloogiad, näiteks polümeraasi ahelreaktsioon (PCR), on oluliselt kiirendanud patogeeni *M. bovis* tuvastamist. Analüüsi kestus on lühenenud tavapärase külvi ligi kahelt nädalalt mõne tunnini. Infektsiooni esinemist karjas saab tuvastada paagipiimast, võttes infektsiooni leidmisel piimaproove väiksemaltelt rühmadelt ja/või üksikloomadelt, millega leitakse infektsiooni kandvad loomad ja uued infektsioonijuhud.

Diagnostikatehnikate arengule vaatamata on mükoplasma põhjustatud mastiidi diagnoosimisel (ja antimikroobse ravi edukuse hindamisel) ikka suur probleem, et patogeen ei eritu nakatunud lehmade piima ühtlaselt.

Artiklis Jasper (1977)² nimetati haiguse iseeneslikku paranemist prognoosimatuks ja märgiti, et patogeeni ebaühtlane eritumine nakatunud lehmadel on ohtlik. Neid tähelepanekuid on hiljem kinnitatud. Uuringus Biddle *et al.* (2003)³ võeti *Mycoplasma* spp. infektsiooniga 10 piimalehmalt 28 päeva jooksul piimaproove ja kanti patogeeni eritumise mustri hindamiseks vahetult mükoplasmaagarile. Mükoplasma kasv puudus 29% kogu udara piimaproovides (81/280) ja 43% udaraveerandi piimaproovides (433/1008). Autorid järeldasid, et mitme piimaproovi mittekontrollimisel suureneb väärdiagnoosi risk. Ravijärgset negatiivset külvitulemust võidi varem väärtõlgendada bakterioloogilise paranemisena, kuigi praegu on teada, et negatiivne tulemus võib üksnes tuleneda infektsiooni eripärast.

² Jasper 1977. *Mycoplasma* and mycoplasma mastitis; JAVMA 1977 Vol. 170 No.10: 1167-1171

³ Biddle MK, Fox LK, Hancock D 2003. Patterns of mycoplasma shedding in the milk of dairy cows with intramammary mycoplasma infection. J Am Vet Med Association 2003, 223 (8) 1163-1166

Jasper oli ka üks esimesi autoreid, kes kahtles antimikroobsete ainete efektiivsuses mükoplasma tekitatud mastiidi ravis. Ta kirjeldas mitmesuguste antimikroobsete ainete, sealhulgas tülasiini kasutamist. Üksikasjalikke andmed ravikatsete kohta on vähe, kuid kokkuvõttes nimetas ta tulemusi vähepakkuvateks. Lehmi, kes pärast 5-päevast tülasiinravi (3 g lehmale ööpäevas intramuskulaarselt) olid patogeeni *M. bovis* suhtes endiselt positiivsed, oli 53% (8/15) (Jasper (1977)). Annus 3 g lehmale ööpäevas on Euroopas laialdaselt heaks kiidetud annusevahemikus 4...10 mg/kg ööpäevas intramuskulaarselt.

Põhjalikul kirjanduse otsingul uute andmete leidmiseks tülasiini efektiivsuse kohta mükoplasma tekitatud mastiidi ravis ei leitud täiendavaid alguuringuid. Leiti mitu avaldatud põhjalikku ülevaateartiklit mükoplasma tekitatud mastiidi kohta (Pfützner ja Sachse (1996),⁴ Nicholas ja Ayling (2003),⁵ Gonzalez ja Wilson (2003),⁶ Maunsell *et al.* (2011),⁷ Fox (2012),⁸ Nicholas *et al.* (2016)⁹). Kõigis nendes arvati, et mükoplasma tekitatud mastiit ei ole ravitav või ei reageeri antimikroobsele ravile ning patogeeni karjas levimise ennetamiseks on kriitilise tähtsusega kiiresti tuvastada nakatunud loomad karjas.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Esildismenetluse eesmärk oli läbi vaadata olemasolevad andmed ja praegused teaduslikud seisukohad *Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiidi raviks heaks kiidetud parenteraalsete tülasiinipreparaatide efektiivsuse kohta.

Kasulikkuse hindamine

Müügilubade taotlejad/hoidjad ei esitanud prekliinilisi ega kliinilisi andmeid näidustuse toetuseks ning ei ole tuvastatud tülasiini kasutamise kasulikkust *Mycoplasma* spp. põhjustatud mastiidi ravis. Need veterinaararvimid on näidustatud ka mitme teise haiguse, näiteks respiratoorsete ja gastrointestinaalsete infektsioonide raviks, kuid neid näidustusi esildismenetlus ei käsitle.

Riskihindamine

Tülasiin kuulub makroliidide rühma, mis on nii inim- kui ka veterinaarmeditsiinis liigitatud kriitiliselt tähtsateks antimikroobseteks aineteks. Üldiselt ollakse seisukohal, et antimikroobsete ainete mis tahes kasutamine suurendab antimikroobse resistentsuse tekkeriski ning resistentsuse levikuriski vähendamiseks inimestele ja loomadele tuleb igati vältida antimikroobsete ainete tarbetut kasutamist.

M. bovis on väga nakkav ja kergesti leviv udarapatogeen. Haigus on nakatunud karjades piimatoodangu ja loomatervise seisukohalt raske probleem ja tekitab suurt majanduskahju. Lisaks mastiidile põhjustab *Mycoplasma* spp. hingamiseldundite infektsioone, artriiti ja (kesk-)kõrvapõletikke nii noortel kui ka vanadel veistel. *Mycoplasma* spp. põhjustatud mastiidi ebaefektiivne ravi tülasiiniga lükkab edasi õiget diagnoosi, takistab efektiivseid nakkustõrjemeetmeid ja võimaldab patogeeni levikut karja teistele lehmadele, ohustades loomade tervist ja heaolu, samal ajal suurendades antimikroobse ravi vajadust ja antimikroobse resistentsuse tekkeriski.

⁴ Pfützner H. and Sachse K. 1996. *Mycoplasma bovis* as an agent of mastitis, pneumonia, arthritis and genital disorders in cattle. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 1996, 15(4), 1477-1494

⁵ Nicholas RAJ and Ayling R 2003. *Mycoplasma bovis*: disease, diagnosis and control; Res. Vet. Sci. 2003: 74: 105-112

⁶ Gonzalez RN and Wilson DJ 2003. *Mycoplasma mastitis* in dairy herds; Vet Clin North Am Food Anim Pract 2003: 19(1):199-221

⁷ Maunsell FP, Woolums AR, Francoz D, Rosenbuch RF, Step DL, Wilson DJ, Janzen ED 2011. ACVIM Consensus Statement: *Mycoplasma bovis* infections in cattle; J Vet Intern Med; 2011: 25:772-783

⁸ Fox LK 2012. *Mycoplasma mastitis*: causes, transmission and control. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2012; 28: 225-37

⁹ Nicholas RAJ, Fox LK, Lysnyansky I 2016. *Mycoplasma mastitis* in cattle: To cull or not to cull. A review. Vet Journal 2016 (2016) 142-147

Efektiivsuse puudumise seire on osa veterinaarravimite ravimiohutuse järelevalve süsteemist. Tülosiini efektiivsuse puudumise tõelist ulatust näidustuse „*Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiit“ ravis on peaaegu võimatu hinnata üksnes ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal, sest antimikroobsete ravimite efektiivsuse puudumisega seotud kõrvaltoimetest teatatakse väga harva.

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Komitee oli arvamisel, et tülosiini sisaldavate parenteraalsete veterinaarravimite ravimiteabest tuleb kustutada kõik viited näidustustele „*Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiit“ või „patogeeni *Mycoplasma bovis* põhjustatud veiste mastiit“.

Et need näidustused on nende veterinaarravimite ravimiteabes olnud aastaid, oli komitee arvamisel, et näidustuse kustutamisel tuleb ravimiteabesse lisada järgmine hoiatuslause: „Efektiivsusandmed ei toeta tülosiini kasutamist *Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiidi raviks.“

Kasulikkuse ja riski suhte hindamine ning järeldused

Olemasolevate andmete alusel oli komitee arvamisel, et *Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiidi ravi tülosiini sisaldavate parenteraalsete veterinaarravimitega ei ole efektiivne. Komitee oli ka arvamisel, et ebaefektiivne ravi tülosiiniga lükkab edasi õiget diagnoosi, takistab efektiivseid nakkustõrjemeetmeid ja võimaldab patogeeni levikut, ohustades loomade heaolu, tekitades suurt majanduskahju ning suurendades antimikroobse ravi vajadust ja antimikroobse resistentsuse tekkeriski.

Kui näidustused „*Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiit“ või „patogeeni *Mycoplasma bovis* põhjustatud veiste mastiit“ tülosiini sisaldavate parenteraalsete ravimite näidustuste hulgast kustutatakse, on komitee arvamus järgi nende ravimite kasulikkuse ja riski suhe endiselt positiivne.

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee leidis prekliiniliste andmete puudumise tõttu ja praegusi teaduslikke andmeid arvestades, et *Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiidi ravi tülosiini sisaldavate parenteraalsete veterinaarravimitega ei ole efektiivne;
- komitee leidis, et *Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiidi ebaefektiivne antimikroobne ravi tülosiiniga lükkab edasi õiget diagnoosi, takistab efektiivseid nakkustõrjemeetmeid ja võimaldab patogeeni levikut, ohustades loomade tervist ja heaolu, tekitades suurt majanduskahju ning suurendades antimikroobse ravi vajaduse suurenemise tõttu antimikroobse resistentsuse tekkeriski; komitee järeldas seega, et näidustusi „*Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiit“ ja „patogeeni *Mycoplasma bovis* põhjustatud veiste mastiit“ ei saa enam säilitada,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta *Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiidi raviks ette nähtud tülosiini sisaldavate parenteraalsete veterinaarravimite (vt I lisa) müügilube, et muuta ravimi omaduste kokkuvõtteid, märgistust ja pakendi infolehti kooskõlas ravimiteabe muudatustega, mis on esitatud III lisa. Ravimite korral, mille müügiloo taotlust menetletakse (vt I lisa), ei tohi nende näidustuste jaoks anda müügiluba.

III lisa

**Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe
asjakohaste lõikude muudatused**

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.2 Erihoiatused

Kus asjakohane, kustutada näidustus „*Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiit“. Näidustus tuleb kustutada ka siis, kui konkreetse ravimi korral nimetatakse mastiidi põhjustajaks patogeeni *Mycoplasma bovis*.

[Kõigile ravimitele tuleb lisada järgmine tekst.](#)

4.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Efektiivsusandmed ei toeta tülosiini kasutamist *Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiidi raviks.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Kus asjakohane, kustutada kõik konkreetsed annustamissoovitused seoses näidustusega „*Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiit“. Annustamisjuhised tuleb kustutada ka siis, kui konkreetse ravimi korral nimetatakse mastiidi põhjustajaks patogeeni *Mycoplasma bovis*.

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Kus asjakohane, kustutada kõik viited näidustustele „*Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiit“ või „patogeeni *Mycoplasma bovis* põhjustatud veiste mastiit“ .

Pakendi märgistus

Kus asjakohane, kustutada kõik viited näidustustele „*Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiit“ või „patogeeni *Mycoplasma bovis* põhjustatud veiste mastiit“ .

Pakendi infoleht

4. NÄIDUSTUS(ED)

Kus asjakohane, kustutada näidustus „*Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiit“. Näidustus tuleb kustutada ka siis, kui konkreetse ravimi korral nimetatakse mastiidi põhjustajaks patogeeni *Mycoplasma bovis*.

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Kus asjakohane, kustutada kõik konkreetsed annustamissoovitused seoses näidustusega „*Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiit“. Annustamisjuhised tuleb kustutada ka siis, kui konkreetse ravimi korral nimetatakse mastiidi põhjustajaks patogeeni *Mycoplasma bovis*.

[Kõigile ravimitele tuleb lisada järgmine tekst.](#)

12. ERIHOIATUSED

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel:

Efektiivsusandmed ei toeta tülosiini kasutamist *Mycoplasma* spp. põhjustatud veiste mastiidi raviks.