

I lisa

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

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Austria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Austria	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Tylan 200 mg/ml - Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Austria	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Austria	Vetoquinol Österreich GmbH Gußhausstraße 14/5 1040 Vienna Austria	Tylucyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Belgia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Belgia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Belgia	Eli Lilly Benelux NV Division Elanco Animal Health Markiesstraat 1 B-1000 Brussel Belgium	Tylan 200	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Belgia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Belgia	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Bulgaaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	PHARMASIN 50 solution for injection	Tülosiin (alusena)	50 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Bulgaaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -50 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tülosiin (alusena)	50 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Bulgaaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B -200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Bulgaaria	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Bulgaaria	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Bulgaaria	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pighs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Horvaatia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet, 200 mg/ml, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Horvaatia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl, 200 mg/mL, otopina za injekciju za goveda i svinje	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Küpros	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilosin 200 mg/ml Solution for Injection for pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Küpros	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή και χοίρους	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Tšehhi Vabariik	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet, 200mg/ml, Injekční roztok pro skot a prasata	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Tšehhi Vabariik	Vétoquinol s. r. o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	Tylucyl 200 mg/ml injekční roztok pro skot a prasata	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Taani	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Taani	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	TILJET	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Taani	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet.	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Taani	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Tylamasin	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Taani	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 2100 København Ø Denmark	Tylucyl	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Eesti	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Eesti	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Eesti	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Soome	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Soome	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan vet	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Prantsusmaa	Aniserve GmbH Geyerspergerstr. 27 80689 Munchen Germany	TYLOVECTIN 200 SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Prantsusmaa	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Prantsusmaa	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Prantsusmaa	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Prantsusmaa	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Prantsusmaa	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution injectable pour bovis ovins caprins et porcins	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Prantsusmaa	Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Prantsusmaa	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Saksamaa	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Tylobel 25%	Tülosiin (alusena)	250 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Saksamaa	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Saksamaa	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Saksamaa	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Saksamaa	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Saksamaa	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Germany	Tylan 200	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Saksamaa	Selectavet Dr. Otto Fischer Am Kögelberg 5 D-83629 Weyarn/Holzolling Germany	Tylosel-200	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Saksamaa	Vetoquinol GmbH Reichenbachstr. 1 D-85737 Ismaning Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Kreeka	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Kreeka	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455 Alimos Greece	Tiljet	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Kreeka	Eli Lilly Regional Operations GmbH, Elanco Animal Health, Kölblgasse 8 – 10, 1030 Vienna, Austria	Tylan 200	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Kreeka	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Kreeka	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Ungari	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Ungari	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5. 1107 Budapest Hungary	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Ungari	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Ungari	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Iirimaa	Bimeda Chemicals Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylosin Biovet JSC 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	Vetoquinol Ireland Limited First Floor, Segrave House 19-20 Earlsfort Terrace Dublin 2 Ireland	Tylucyl 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Itaalia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Itaalia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TILJET 20, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini, cani.	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Itaalia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	TYLOSINE CEVA	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Itaalia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ierland	Bilovet 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Itaalia	Eli Lilly Italia SpA Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino - FI Italy	TYLAN® 200, 200 mg/ml soluzione iniettabile, per bovini e suini.	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Itaalia	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	SUPRATIL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Itaalia	FATRO S.P.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Dell'Emilia (Bologna) Italy	VETIL, 200 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini, suini e cani	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Itaalia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	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 (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Läti	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tylosine Ceva 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Läti	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, aitām, kazām un cūkām	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Läti	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem un cūkām	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Leedu	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tilject 200 mg/ml injekcinis tirpals galvijams ir kiaulēms.	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Leedu	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Leedu	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šūnims ir katēms	Tülosiin (alusena)	50 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Leedu	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Luksemburg	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Luksemburg	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Luksemburg	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Luksemburg	Vetoquinol NV/SA Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl 200	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Madalmaad	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovetin 200 mg oplossing voor injectie voor runderen, geitenen varkens	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Madalmaad	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Madalmaad	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	Tylan 200 injectie oplossing voor injectie voor rund, kalf en varken	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Madalmaad	Floris Veterinaire Produkten B.V. Kempenlandstraat 33-35 5262 GK Vught The Netherlands	Tylosine 20% P.I.	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Madalmaad	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Madalmaad	Vetoquinol B.V. Postbus 3191 Hertogenbosch 5232 DD's Hertogenbosch The Netherlands	Tylucyl 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens.	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Norra	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Poola	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Poola	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a 03-715 Warsaw Poland	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Poola	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Poola	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 200	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Poola	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. 6 Grójecka str. 05-651 Drwalew Poland	Biotyl 50	Tülosiin (alusena)	50mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Poola	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Poola	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Portugal	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Portugal	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Portugal	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	JECTYL 200 mg/ml solução injetável para bovinos, suínos e cães	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Portugal	Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda Torre Ocidente Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7 Fração A/D 1500-392 Lisboa Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Portugal	Vétoquinol, Unipessoal Lda. Rua Consiglieri Pedroso, 123- Edifício H 2730-056 Barcarena Portugal	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Rumeenia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Rumeenia	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Rumeenia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Rumeenia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Slovakkia	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Slovakkia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tyljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Slovakkia	Vétoquinol s.r.o Zámečnická 411 288 02 Nymburg Česká Republika	TYLUCIL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Sloveenia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Sloveenia	Vetoquinol SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Hispaania	Biovet JSC 39, Petar Racov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Hispaania	Ceva Salud Animal, S.A. Avinguda Diagonal, 609 - 615 08028 Barcelona Spain	TYLJET 200 MG/ML SOLUTION FOR INJECTION FOR CATTLE AND PIGS	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Hispaania	Elanco GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 4 27472 Cuxhaven Germany	TRELACON 200.000 UI/ml SOLUCION INYECTABLE	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Hispaania	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	TILOSINA 200 mg/ml GANADEXIL solucion inyectable	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Hispaania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TILOSIVEN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Hispaania	Laboratorios e Industrias Iven, S.A. Calle de Luis I, 56 28031 Madrid Spain	TISERGEN 200 mg/ml	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Hispaania	Laboratorios Syva S.A.U Av. del Parroco Pablo Diez, 49 24010 San Andrés del Rabanedo Léon Spain	TILOSUL	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	Mevet Polígono Ind El Segre Avenida de la Industria, Parc 410 25191 Lleida, Lérida Spain	TILOVALL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Hispaania	Vetoquinol Especialidades Veterinarias S.A. Carreta de Fuencarral, 24 Edificio Europa I 28108 Madrid Spain	TYLUCYL 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y CERDOS	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Rootsi	Ceva Animal Health AB Annedalsvägen 9 227 64 Lund Sweden	TILJET	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Rootsi	Elanco Animal Health A/S Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev Denmark	Tylan Vet	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Rootsi	Vetoquinol Scandinavia AB Torgattan 2 26521 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Ühendkuningriik	Aniserve Geyerspergerstrasse 27 80689 Munchen Germany	Tylovectin 200 Solution for Injection for Cattle, Goats and Pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Ühendkuningriik	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilosin 200mg/ml, Solution for Injection	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Ühendkuningriik	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Ühendkuningriik	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Ühendkuningriik	Eli Lilly and Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL UK	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne
Ühendkuningriik	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen (Berchen) Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Sead	Intramuskulaarne

II lisa

Teaduslikud järeldused ja ravimi omaduste kokkuvõtete muutmise alused

Sigadel intramuskulaarse süstelahusena kasutatavate ainsa toimeainena tülosiini (alusena) sisaldavate veterinaarravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Tülosiin on makroliidantibiootikum, mida toodab bakter *Streptomyces fradiae*. Tülosiin toimib peamiselt grampositiivsete bakterite ja mükoplasmade suhtes. Tülosiin ei toimi *Enterobacteriaceae* vastu. Tülosiini ja selle fosfaat- ja tartraatsooli kasutatakse neile ainetele tundlike organismide põhjustatud seisundite ravi veterinaarravimites. Neid ravimeid tohib manustada suu kaudu või parenteraalselt. Makroliidid on liigitatud inim- ja veterinaarmeditsiinis kriitiliselt oluliseks antimikroobseteks aineteks, kuid inimmeditsiinis tülosiini ei kasutata.

Esitati direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 1 kohased taotlused, st kahe veterinaarravimi müügiloo geneeriline taotlus detsentraliseeritud menetluse alusel; viiteliikmesriik oli Prantsusmaa (FR/V/0325/001/DC ja FR/V/0326/001/DC). Võrdlusravim oli Tylan 200 süstelahus, millel on müügiluba mitmes liikmesriigis. Detsentraliseeritud menetluste käigus selgus, et Euroopa Liidus on Tylan 200 süstelahuse jaoks sigadel heaks kiidetud erinevad keeluajad vahemikus 5–46 päeva. Lisaks on teatud liikmesriikides süstemaht piiratud, samas kui teistes ei ole. Erinevate ravimite annustamine varieerub samuti 10–20 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas intramuskulaarselt, manustatuna 3–5 päeva jooksul. Enamus ravimeid (124 ravimit 132-st) tuleb manustada annuses 10 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas. Neljal ravimil on soovitatav annus 20 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas ja ülejäänud neljal ravimil 10 mg/kg kehamassi kohta kaks korda ööpäevas.

Prantsusmaa leidis, et tarbijaohutuse huvides Liidus on vajalik suunata küsimus veterinaarravimite komiteele, ning palus komiteel üle vaadata kõik kättesaadavad ravimijääkide ammendumise andmed ja anda soovitusi keeluaja kohta kõigi sigadel intramuskulaarse süstelahusena kasutatavate veterinaarravimite jaoks, mis sisaldavad ainsa toimeainena tülosiini (alusena).

2. Olemasolevate andmete arutelu

Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Saadi asjaomaste ravimite (n=132) koostise teave. 127 ravimis on tülosiini (alusena) kontsentratsioon 200 mg/ml. Neljas ravimis on tülosiini (alusena) kontsentratsioon 50 mg/ml ja ühes ravimis 250 mg/ml.

Tülosiini tugevusest olenemata oli asjaomaste ravimite koostis väga sarnane. Kõik koostised sisaldasid peamiste abiainetena propüleenglükooli ja vett ning säilitusainetena bensüülalkoholi ja/või etanooli, mille kontsentratsioon ravimis on väga väike. Propüleenglükool esineb erinevates kontsentratsioonides, aga vahemikus, mis eeldatavalt ei mõjuta oluliselt ravimi viskoossust ja seega toimeaine imendumist. Sõltumata propüleenglükooli kontsentratsioonist või säilitusaine tüübist on kõigil ravimitel sarnased pH sihtväärtused ja ravimite tihedus on väga lähedane vee omale. Sellest tulenevalt eeldatakse, et kõigil koostistel on sama käitumine seoses imendumisega süstekohas.

Ravimijääkide ammendumine sealihases ja söödavates kudedes

Saadaval on seitse sigadel tehtud ravimijääkide uuringut, milles kasutati intramuskulaarselt manustatavat tülosiini süstelahust. Kuus uuringut tehti ravimitega Tylan 200 mg/ml, Tisergen

200 mg/ml, Bilosin 200 mg/ml või Tilosina 200 mg/ml. Ühes uuringus ei ole kasutatud ravimi koostis teada.

Saadaval oli kaks heale laboritavale vastavat jääkide ammendumise uuringut. Üks uuringutest tehti 1990. aastal ravimiga Tylan 200 mg/ml (süstelahus). Ravitud sigade kehamass oli vahemikus 19–26 kg. Kuuest loomast koosnevaid rühmi raviti annusega 10 mg/kg kehamassi kohta üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, maksimaalne süstemaht oli 1,3 ml. Loomad surmati 6 tundi ja 3, 7, 14 ja 28 päeva pärast ravi. Neeru, maksa, nahka + rasva, lihast ja süstekohta (keskne proov 200 g) analüüsiti tülosiini jääkide suhtes HPLC-UV meetodiga, kvantifitseerimispiir oli 50 µg/kg (st pool jääkide piirnormi (MRL) maksimumväärtusest 100 µg/kg). 3 päeva möödudes leiti tülosiini ainult süstekohas. Seitse päeva pärast viimast süsti olid jäägid kõigis süstekoha proovides jääkide piirnormi väärtusest väiksemad. Selle uuringu alusel on keeluaeg, mille saab määrata annuse 10 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas 5 järjestikusel päeval ja mis arvutatakse keeluaaja määramise „alternatiivse“ meetodiga kooskõlas veterinaarravimite komitee keeluaegade ühtlustamise suunisega (EMEA/CVMP/036/95)¹, 10 päeva (koos 30% ohutusvahemikuga). Uuringus testitud maksimaalne süstemaht (1,3 ml) on siiski soovitatavast mahust väiksem, sest uuringus testitud loomad olid kerged (VICH GL 48 soovitus järgi peavad sead kaaluma 40–80 kg). Seetõttu tuleks ekstrapoleerimisel suurematele sigadele (nuumsigadele või emistele) koguannust jagada, mis nõuab mitut süsti, mida ei peeta teostatavaks. Seetõttu leitakse, et kõnealust uuringut ei saa kasutada keeluaaja määramiseks sigadel selles esildismenetluses käsitletavate ravimite jaoks.

Teine heale laboritavale vastav jääkide ammendumise uuring tehti 2010. aastal ravimiga Tisergen 200 mg/ml. Uuring viidi valdavalt läbi kooskõlas kehtivate standarditega. Siiski olid mõni ravitud sigade süstekoha proov väiksema massiga kui inimravimite komitee juhises soovitatavad 500 g±20% keskse proovi jaoks ja 300 g±20% (EMEA/CVMP/542/03)² ning olid vahemikus 366–440 g (keskne proov) ja 215–288 g (ümbritsev süstekoha proov). Analüüsifertiifikaadist saadud testitava ravimi pH oli veidi happelisem kui ravimi Tisergen 200 valmisravimi tooteomadustes teatatu, kuid veterinaarravimite komitee leidis, et pH väike varieeruvus ei mõjutanud ravimijääkide ammendumise tulemusi. Uuringus kasutatud sigade kehamass oli vahemikus 45,08–54,56 kg (kooskõlas VICH GL 48 soovitustega). Kuuest loomast koosnevaid rühmi raviti annusega 20 mg/kg kehamassi kohta üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, maksimaalne süstemaht oli 5,5 ml. Loomad surmati 7, 12, 17, 22 ja 27 päeva pärast ravi. Neeru, maksa, nahka + rasva, lihast ja süstekohta (keskne ja ümbritsev proov) analüüsiti markerjäägi tülosiin A suhtes valideeritud HPLC-UV meetodiga, kvantifitseerimispiir oli 50 µg/kg (pool maksimaalse jääkide piirnormi väärtusest). Tülosiin A kvantifitseeritavaid tasemeid leiti ainult kahe esimese surmamise ajapunkti (7 päeva ja 12 päeva pärast ravi) proovides. Lihases, maksas, neerus ja nahas + rasvas olid tülosiin A kontsentratsioonid kõigis ajapunktides väiksemad maksimaalsest jääkide piirnormist (100 µg/kg). Süstekohas ületasid tülosiin A kontsentratsioonid kvantifitseerimispiiri viies proovis kuuest ja maksimaalset jääkide piirnormi kahel loomal kuuest 7. päeval pärast ravi. 12. päeval pärast ravi oli ainult ühe proovi väärtus kvantifitseerimispiirist suurem. Sellest tulenevalt on uuringu andmetest saadav keeluaeg annusega 20 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas 5 järjestikuse päeva jooksul, kasutades „alternatiivset“ meetodit 30% ohutusvahemikuga (arvestades 12. päeval kvantifitseerimispiiri ületanud proovi), 16 päeva piiratud süstemahu 5 ml korral.

Kolmas uuring, mis ei vastanud heale laboritavale, tehti 1992. aastal ravimiga Bilosin 200 mg/ml süstelahu. Uuringu ülesehitus ei ole kooskõlas kehtivate standarditega. Uuringus kasutatud sigade kehamass oli vahemikus 64–77 kg. Neljast loomast koosnevaid rühmi raviti annusega 5 ml ravimit looma kohta, st 12,5–15,6 mg/kg iga 12 tunni järel 3 päeva jooksul, ning loomad surmati 7, 14 ja 21 päeva pärast ravi. Neeru, maksa, lihast ja süstekohta analüüsiti tülosiini suhtes osaliselt valideeritud mikrobioloogilise meetodiga, tuvastuspiir oli 200 µg/kg (st kaks korda suurem

¹ Veterinaarravimite komitee keeluaegade ühtlustamise suunis (EMEA/CVMP/036/95) – [link](#)

² Veterinaarravimite komitee süstekoha ravimijääkide suunis (EMEA/CVMP/542/03-FINAL) – [link](#)

maksimaalsest jääkide piirnormist). Lihases ja neerus olid kõik tülosiini kontsentratsioonid kõigis ajapunktides allpool tuvastuspiiri. Süstekohas ületasid tülosiini kontsentratsioonid tuvastuspiiri ja maksimaalset jääkide piirnormi kahel loomal 7 päeva pärast ravi ja vähenesid tuvastuspiirist väiksemaks 14. ja 21. päeval. Maksas ületasid tülosiini kontsentratsioonid tuvastuspiiri ja maksimaalset jääkide piirnormi kõigil loomadel 14 päeva pärast ravi ja kolmel loomal 14 päeva pärast ravi (vahemikus 210–320 µg/kg) ning vähenesid tuvastuspiirist väiksemaks 21. päeval. Selle uuringu tulemusi on raske tõlgendada, sest ei ole võimalik hinnata, mis osakaalu selle meetodiga tuvastatud tülosiini kontsentratsioonist moodustab tülosiin A (maksimaalse jääkide piirnormi jaoks on markerjääk tülosiin A). Ainevahetus maksas on tähtis ja on tõenäoline, et tülosiin A osakaal väheneb võrreldes algse ravimi omaga. Vasikatelt pärinevad andmed näitavad näiteks seda, et 4 tundi pärast intramuskulaarset manustamist moodustab tülosiin A 36,7%, 31% ja 70% vastavalt neerus, maksas ja lihases leiduvatest mikrobioloogilistest jääkidest, kuid süsti kohta andmed puuduvad (EMA, 1997)³. Veterinaarravimite komitee leiab, et sellest uuringust ei saa kindlaks teha usaldusväärset keeluaega ülalmainitud puuduste, aga eelkõige mikrobioloogilise meetodi kasutamise tõttu tülosiinijääkide määramisel ning kuna seonduv kõrge tuvastuspiir ületab maksimaalset jääkide piirnormi.

Kaks heale laboritavale mittevastavat uuringut tehti 1993. aastal ravimiga Bilosin 200 mg/ml süstelahus. Uuringute ülesehitus ei ole kooskõlas kehtivate standarditega. Uuringus kasutatud sigade kehamass oli vahemikus 63,50–82,55 kg. Neljast loomast koosnevaid rühmi raviti annusega 5 ml ravimit looma kohta, st 12,1–15,7 mg/kg kaks korda ööpäevas 3 päeva jooksul, ning loomad surmati 21, 28 ja 35 päeva pärast ravi. Neeru, maksa, rasva, nahka, lihast ja süstekohta (süstekoha proovi kohta teave puudub) analüüsiti tülosiini suhtes osaliselt valideeritud mikrobioloogilise meetodiga, tuvastuspiir oli 100 µg/kg (st võrdne maksimaalse jääkide piirnormiga). Lihases, rasvas, nahas, neerus ja süstekohas olid kõik tülosiini kontsentratsioonid allpool tuvastuspiiri (100 µg/kg) 21., 28. ja 35. päeval. Maksas olid tülosiini kontsentratsioonid maksimaalsest jääkide piirnormist suuremad 21 ja 28 päeva pärast viimast annust ja seejärel vähenesid allapoole maksimaalsest jääkide piirnormist 35. päeval. Nagu eelmises uuringus, on nende kahe heale laboritavale mittevastava uuringu tulemusi raske tõlgendada ja kasutada keeluaaja kindlaksmääramiseks eelkõige põhjusel, et meetod ei võimalda hinnata, mis osakaalu selle mikrobioloogilise meetodiga tuvastatud tülosiinist vastab tülosiin A-le. Selle tulemusena leiab veterinaarravimite komitee, et kõnealustest uuringutest ei saa usaldusväärset keeluaega määrata uuringu paljude puudujääkide tõttu (eelkõige mikrobioloogilise meetodi kasutamise tõttu).

Saadaval oli täiendav eelretsenseeritud uuring, mille viisid läbi Prats *et al.* 2002⁴ ravimiga Tilosina 200 mg/ml. Puuduvad andmed artiklis avaldatud uuringu vastavuse kohta heale laboritavale ja uuringu ülesehitus ei vasta kõigile kehtivatele standarditele. Sigade kehamass oli vahemikus 28–32 kg. Neljast loomast koosnevaid rühmi raviti annusega 4 mg/kg kehamassi kohta üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul ja loomad surmati 3, 7, 10 ja 14 päeva pärast ravi. Neeru, maksa, nahka + rasva, lihast ja süstekohta (keskne proov 250 g) analüüsiti markerjäägi tülosiin A suhtes HPLC-UV meetodiga, kvantifitseerimispiir oli 50 µg/kg. 10. ja 14. päeval pärast ravi olid kõik proovid alla kvantifitseerimispiiri. Maksas olid tülosiin A kontsentratsioonid kõigis ajapunktides väiksemad maksimaalsest jääkide piirnormist (100 µg/kg). Lihases oli ühe proovi väärtus võrdne maksimaalse jääkide piirnormiga 7. päeval pärast ravi. Neerus ja nahas + rasvas ületas ühe proovi väärtus maksimaalset jääkide piirnormi 3. päeval ja 7. päeval pärast ravi. Süstekohas ületasid tülosiin A kontsentratsioonid maksimaalset jääkide piirnormi kõigis proovides 3 ja 7 päeva pärast viimast annust. Maksimaalne süstemaht oli hinnanguliselt alla 1,6 ml, arvestades testitud loomade kehamassi. Sellest andmekomplektist saadav keeluaeg, mis põhineb alternatiivsel meetodil 30% ohutusvahemikuga ja on

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tylosin-summary-report-3-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

⁴ Prats C., El Korchi G., Francesch R., Arboix M. and Perez B. (2002). Tylosin depletion from edible pig tissues. Res. Vet. Sci. 73, 323–325.

seotud annusega 10 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas 5 järjestikuse päeva jooksul, on 13 päeva piiratud süstemahu 1,6 ml korral. Seega tuleks ekstrapoleerimisel suurematele sigadele (nuumsigadele või emistele) koguanust jagada, mis nõuab mitut süsti, mida ei peeta teostatavaks. Seepärast leitakse, et uuringut ei saa kasutada keeluaja määramiseks sigadel selles esildismenetluses käsitletavate ravimite jaoks.

Veel üks eelretsenseeritud jääkide uuring sigadel (Moats *et al.* 1985⁵) tehti tülosiini sisaldava ravimiga, mille koostise teave puudub. Uuringu ülesehitus ei ole kooskõlas kehtivate standarditega. Ravitud sigade kehamass oli vahemikus 80–110 kg. Kolmest loomast koosnevaid rühmi raviti üksikannusega 8,8 g tülosiini kg kehamassi kohta ja loomad surmati 4 tundi ning 1, 2, 4 ja 8 päeva pärast ravi. Neeru, maksa, lihast ja süstekoha (süstekoha proovi teave puudub) analüüsiti kaks kuud pärast eksperimenti (säilitustingimuste ja tülosiini stabiilsuse teave puudub) tülosiini suhtes HPLC-UV meetodiga tuvastuspiiriga alla 100 µg/kg ja samuti mikrobioloogilise meetodiga tuvastuspiiriga ligikaudu 500 µg/kg, mille jaoks valideerimisandmed puuduvad. Lihases, maksas ja neerus ei leitud tülosiini kontsentratsioone kummagi analüütilise meetodiga 24 tundi pärast ravi. Süstekohas ei leitud tülosiini kontsentratsioone kummagi analüütilise meetodiga 48 tundi pärast ravi. Arvestades tuvastatud puudujääke ei saanud veterinaarravimite komitee määrata keeluaega selle uuringu põhjal. Siiski märgitakse, et võrreldes teiste teatatud uuringutega on kõik jäägid allpool maksimaalset jääkide piirnормi juba 48 tundi pärast ravi. Siiski on see tulemus väga küsitav, sest puudub teave proovide stabiilsuse kohta nende säilitamise ajal.

Täiendav jääkide uuring, mis tehti ravimiga Tylan 200, on kokku võetud ühes FAO/WHO ühise toidulisandite ekspertkomisjoni aruandes (1991)⁶. Uuring esitati koos algse Tylan 200 müügiloo taotlusega Prantsusmaal. Uuringu ülesehitus ei ole kooskõlas kehtivate standarditega. Ravitud sigade kehamass oli ligikaudu 120 kg. Kolmest loomast koosnevaid rühmi raviti annusega 8,8 mg/kg kaks korda ööpäevas 3 päeva jooksul maksimaalse süstemahuga 5 ml ja loomad surmati 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28 ja 35 päeva pärast ravi. Neeru, maksa ja süstekoha (keskne proov: 100–110 g) analüüsiti tülosiini suhtes mikrobioloogilise meetodiga, kvantifitseerimispiir oli 100 µg/kg, mis võrdub maksimaalse jääkide piirnормiga ja mille jaoks valideerimisandmed puuduvad. Jäägid püsisid kõige kauem süstekohas ja ületasid ikka veel maksimaalset jääkide piirnормi ühel loomal kolmest 21. päeval pärast ravi. 28. päeval pärast ravi olid jäägid süstekoha proovides vähenenud alla 100 µg/kg kvantifitseerimispiiri. On märkimisväärne, et kõigis teistes koeproovides (neer ja maks) olid jäägid väiksemad kui vastavad maksimaalsed jääkide piirnормid 14. päevaks pärast ravi. Selle uuringu alusel ei olnud võimalik teha mingeid järeldusi väga halva teatamise ja asjaolu tõttu, et see põhines mikrobioloogilisel meetodil, mis ei võimalda hinnata, mis osakaal tuvastatud tülosiini kontsentratsioonist vastab tülosiin A-le.

Arutelu

Esildismenetlus hõlmab 132 ravimit. Kõigi asjaomaste ravimite koostis on väga sarnane, esinevad vaid väikesed erinevused kasutatud abiainetes ja toimeaine tülosiini kontsentratsioonides. Leiti, et samade abiainetes kontsentratsioonide väikesed erinevused ei mõjuta jääkide ammendumist süstekohal. Arvestades kõigi esildisega hõlmatud ravimite koostiste sarnasust ja seda, et tülosiini ja abiainetes kontsentratsioonide väikesed erinevused ei mõjuta jääkide ammendumist sea kudedes, on veterinaarravimite komitee arvamisel, et kõige kindlamatest uuringutest saadud usaldusväärseid andmeid võib kasutada keeluaegade tuletamiseks kõigi ravimite jaoks selles esildismenetluses.

⁵ Moats, W. A., Harris, E. W., and Steele, N. C. (1985), J. Assoc. Off. Anal. Chem., Comparison of liquid chromatographic and bioassay procedures for determining depletion of intramuscularly injected tylosin. 68, 413.

⁶ JECFA (1991). Tylosin. In: Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/4, Monographs prepared by the thirty-eight meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rooma 22–31. jaanuar 1991, FAO, Rooma 1991, 109–127.

Veterinaarravimite komiteele olid kättesaadavad seitse jääkide uuringut sigadel. Kõigi kättesaadavate jääkide ammendumise uuringute andmete alusel jäeldab komitee samuti, et süstekoht on jääkide määramise kude. Veterinaarravimite komitee leiab, et kõigist seitsmest kättesaadavast uuringust on uuring ravimiga Tisergen 200 mg/ml, mis vastas heale laboritavale ja mille ülesehitus oli kooskõlas kehtivate standarditega, kõige usaldusväärsem kättesaadav uuring ja seda võib kasutada keeluaaja määramiseks sigadel kõigi asjaomaste ravimite jaoks (ehkki uuringus kasutatud ravimi pH oli veidi happelisem kui ravimi omadustes teatatud pH). Sellest uuringust pärinevad andmed näitavad, et 12. päeval pärast ravi oli ainult ühe proovi väärtus ülalpool kvantifitseerimispiiri 50 µg/kg ja allpool maksimaalset jääkide piirnormi (100 µg/kg). Täiendav ohutusfaktor 30% lisati „alternatiivse“ meetodiga, mis andis tulemuseks 16-päevase keeluaaja.

Ravimiga Tisergen 200 mg/ml sigadel tehtud jääkide ammendumise uuringu tulemuste alusel jäeldab komitee, et selle esildismenetlusega hõlmatud ravimitele, mis sisaldavad tüloosiini (alusena) kontsentratsioonis kuni 200 mg/ml, tuleb rakendada 16-päevast keeluaega koos piiratud süstemaahuga 5 ml. Seoses veterinaarravimiga Tylobel 25%, mis sisaldab tüloosiini (alusena) 250 mg/ml (müügiloa hoidja: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), leiab komitee, et kogu manustatav süstitava tüloosiini kogus peab olema võrdne sellega, mida kasutati teises jääkide ammendumise uuringus ravimiga Tisergen 200 mg/ml, mille alusel on määratud keeluajad kõigi muude asjaomaste ravimite jaoks. Et uuringus ravimiga Tisergen 200 mg/ml oli maksimaalne süstitud tüloosiini kontsentratsioon 1 g (5 ml * 200 mg/ml), peab Tylobel 25% maksimaalne süstemaht olema piiratud 4 ml-ga. Seetõttu peetakse asjakohaseks lisada 10% ohutustegur, et arvestada kõiki ebamäärasusi seoses väiksema süstemaahu mõjuga tüloosiini imendumiskiirusele süstekohas. Sellest tulenevalt peab ravimi Tylobel 25% (müügiloa hoidja: Bela-Pharm GmbH & Co.KG) keeluaeg olema 18 päeva koos süstemaahu piiranguga 4 ml.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Veterinaarravimite komiteel paluti läbi vaadata kõik olemasolevad ravimijääkide ammendumise andmed seoses veterinaarravimitega, mida turustatakse sigade intramuskulaarsete süstelahustena ja mis sisaldavad tüloosiini (alusena), ning soovitada ravitud sigade liha keeluajad.

Kasulikkuse hindamine

Kuigi esildismenetluses ei hinnatud eraldi asjaomaste ravimite efektiivsust sigadel, peetakse hinnatavaid ravimeid efektiivseks tundlike organismide poolt sigadel põhjustatud seisundite ravis.

Riskihindamine

Esildises ei hinnatud asjaomaste veterinaarravimite kvaliteeti, ohutust sihtloomadel, kasutajate ohutust ega keskkonnariski.

On tuvastatud risk seoses sigade (liha ja söödavad koed) heakskiidetud keeluaegade pikkusega, mis võivad mõne ravimi jaoks olla ebapiisavad, et võimaldada tüloosiini ravimijääkidel väheneda keeluaaja lõpuks alla heakskiidetud piirnormi kõigis söödavates kudedes, ja mis on seega ohtlik nende ravimitega ravitud sigade liha ja söödavate kudede tarbijatele.

Patentravimite jääkide ammendumise uuringute alusel sigade kudedes määratakse kõigi ravimite jaoks sealiha ja söödavate kudede keeluaeg 16 päeva koos süstemaahu piiranguga 5 ml, v.a ravimile Tylobel 25% (müügiloa hoidja: Bela-Pharm GmbH & Co.KG), millele määratakse keeluaeg 18 päeva koos süstemaahu piiranguga 4 ml. Andmed ekstrapoleeriti asjaomaste ravimite abiainetes koostise alusel.

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Et tagada tülosiini sisaldavate ravimitega ravitud loomadest saadud toidu ja toiduainete ohutus tarbijatele, on Euroopa Komisjon kehtestanud tülosiinijääkide piirnormid sigade söödavatele kudedele. Et tülosiinijääkide kontsentratsioon väheneks alla ravimijääkide piirnormide, peab looma ravi ja tapmise vahel olema piisav ajavahemik.

Komitee oli seisukohal, et asjaomaste ravimite korral ei põhjusta abiainete erinevad kontsentratsioonid erinevat imendumiskiirust süstekohas.

Üks menetluses osalev müügiloo hoidja esitas usaldusväärse heale laboritavale vastava jääkide ammendumise uuringu. Uuringu andmed võimaldasid soovitada liha ja söödavate kudede 16-päevase keeluaaja 131 asjaomase ravimi jaoks, st ravimite jaoks, mis sisaldavad 50 mg/ml ja 200 mg/ml tülosiini sigadel intramuskulaarselt kasutatava süstelahusena, piirates süstemahu 5 ml-ga, ning liha ja söödavate kudede 18-päevase keeluaega ühe asjaomase ravimi jaoks (Tylobel 25% (müügiloo hoidja: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)), piirates süstemahu 4 ml-ga. Viimasele lisati 10% ohutustegur, et arvestada tülosiini suuremat tugevust ja seega kõiki ebamäärasusi seoses väiksema süstemahu mõjuga tülosiini imendumiskiirusele süstekohas.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hinnang ja järeldused

Võttes arvesse esildise aluseid ja olemasolevaid andmeid, järeldas veterinaarravimite komitee, et I lisas esitatud 131 asjaomase ravimiga ravitud sigade liha ja söödavate kudede keeluaeg tuleb muuta 16 päevaks ja piirata süstemaht 5 ml-ga.

Ühe asjaomase ravimi jaoks (Tylobel 25% (müügiloo hoidja: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)) tuleb keeluaeg muuta 18 päevaks ja piirata süstemaht 4 ml-ga.

Kõigi asjaomaste veterinaarravimite kasulikkuse ja riski üldine tasakaal jääb positiivseks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused (vt III lisa).

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- esitatud andmete alusel on asjaomaste ravimite koostis väga sarnane, mis võimaldab kasutada sigadel tehtud usaldusväärse tülosiinijääkide uuringu andmeid keeluaegade määramiseks kõigi asjaomaste ravimite jaoks;
- esitati sigadel kasutatava tülosiini intramuskulaarse süstelahusega tehtud heale laboritavale vastav jääkide uuring, mille alusel oli võimalik kindlaks määrata ravitud sigade liha ja söödavate kudede keeluajad kõigi asjaomaste ravimite jaoks, mis on esitatud I lisas; keeluaegu peeti piisavaks tarbijaohutuse tagamiseks süstemahtu piiramisel;
- jääkide ammendumise andmeid sigadel arvesse võttes järeldas veterinaarravimite komitee, et tülosiiniga ravitud sigade liha ja söödavate kudede keeluaegu tuleb tarbijaohutuse tagamiseks muuta vastavalt III lisale;
- veterinaarravimite komitee leidis, et käesoleva menetlusega hõlmatud ravimite (vt I lisa) üldine kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused;

veterinaarravimite komitee soovitas muuta sigadel intramuskulaarse süstelahusena kasutatavate ainasa toimeainena tülosiini (alusena) sisaldavate veterinaarravimite (vt I lisa) müügilube, et muuta ravimi omaduste kokkuvõtteid, märgistust ja pakendi infolehti kooskõlas ravimiteabes soovitatud muudatustega, mis on esitatud III lisas.

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe asjakohaste lõikude muudatused

A. I lisas nimetatud ravim Tylobel 25% (müügiloa hoidja: Bela-Pharm GmbH & Co.KG)

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 4 ml ravimit.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Sead:

Liha ja söödavad koed: 18 päeva.

Märgistus

8. KEELUAEG

Sead:

Liha ja söödavad koed: 18 päeva.

Pakendi infoleht

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

Sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 4 ml ravimit.

10. KEELUAEG

Sead:

Liha ja söödavad koed: 18 päeva.

B. I lisa loetletud kõik ülejäänud ravimid

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 5 ml ravimit.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Sead:

Liha ja söödavad koed: 16 päeva.

Märgistus

8. KEELUAEG

Sead:

Liha ja söödavad koed: 16 päeva.

Pakendi infoleht

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

Sigadel ei tohi ühte süstekohta manustada üle 5 ml ravimit.

10. KEELUAEG

Sead:

Liha ja söödavad koed: 16 päeva