

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 Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Axentyl 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, koerad, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Austria	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Bulgaaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Bulgaaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Pharmasin 50 solution for injection	Tülosiin (alusena)	50 mg/ml	Süstelahus	Kassid, veised, koerad, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Bulgaaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-200 solution for injection for cattle, sheep, goats, swine and dogs	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, koerad, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Bulgaaria	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet B-50, solution for injection for cattle, sheep, goats, swine, dogs and cats	Tülosiin (alusena)	50 mg/ml	Süstelahus	Kassid, veised, koerad, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Bulgaaria	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200 mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goat	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Eesti	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	Macrolan-200	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Eesti	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Hispaania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Hispaania	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TILOSINA BIOVET JSC 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORCINO	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Hispaania	CEVA SALUD ANIMAL, S.A. Avda. Diagonal, 609-615 08028 Barcelona Spain	TILJET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO, OVINO, CAPRINO Y PORCINO	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Iirimaa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
	Belgium	pigs					
Iirimaa	Biovet JSC 39 Petar Rakov 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	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Iirimaa	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet Solution for Injection	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Itaalia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Itaalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Kreeka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Kreeka	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin	Tülosiintart raat	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Kreeka	Ceva Hellas LLC 15 Agiou Nikolaou Street 17455, Alimos Greece	Tiljet	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramuskulaarne
Kreeka	A. Nikolakopoulos S.A. 115 Galatsi Avenue 11146, Galatsi Greece	Tilocen	Tülosiintart raat	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, lambad, sead, koerad,	Lambad:intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekauanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
						kassid	
Kreeka	Anafasis LTD Santorinis 3 Pallouriotissa 1048 Nicosia Cyprus	Tylosin/Anafasis	Tülosiintart raat	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Lambad:intramusk ulaarne
Leedu	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 50 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims, ožkoms, šunims ir katēms	Tülosiin (alusena)	50 mg/ml	Süstelahus	Kassid, veised, koerad, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Leedu	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml injekcinis tirpalas kiaulēms, galvijams, avims ir ožkoms	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Läti	Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS Vanapere tee 14 Püüsi, Viimsi vald 74013 Harju maakond Estonia	LV Macrolan	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Läti	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Poola	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylozyna Biovet JSC	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Poola	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Poola	Ceva Animal Health Polska	Tiljet 200 mg/ml	Tülosiin	200	Süstelahus	Veised,	Lambad:intramusk

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekauanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
	Sp. z o.o. Ul. Okrzei 1a Warszawa 03-715 Poland	solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	(alusena)	mg/ml		kitsed, sead, lambad	ulaarne
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Prantsusmaa	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	AXENTYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Prantsusmaa	Bimeda Animal Health Unit 2/3/4 Airton Close Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Prantsusmaa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Prantsusmaa	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Prantsusmaa	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	TILJET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusva heline mittekaub anduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Rumeenia	S.C. Pasteur - Filiala Filipesti Str. Principala, nr. 944 Filipestii de Padure Jud. Prahova Romania	Tilozina FP	Tülosiintart raat	200 mg/ml	Süstelahus	Lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Rumeenia	Romvac Company SA Sos. Centurii nr.7 07718, Voluntari Jud. Ilfov Romania	Tylavet	Tülosiintart raat	200 mg/ml	Süstelahus	Lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Rumeenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Rumeenia	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Saksamaa	CEVA Santé Animale 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne France	Tiljet 200mg/ml solution for injection for cattle, pigs, sheep and goats	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Saksamaa	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Saksamaa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Taani	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa taotleja/hoidja	Nimetus	Rahvusva heline mittekaub anduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Taani	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylovet	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Taani	Ceva Animal Health A/S Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Tiljet	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Ungari	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne
Ungari	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tülosiin (alusena)	200 mg/ml	Süstelahus	Veised, kitsed, sead, lambad	Lambad:intramusk ulaarne

II lisa

Teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehtede muutmise alused

Tülosiini sisaldavate lammastele süstelahusena manustatavate 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 enterobakterite suhtes (*Enterobacteriaceae*). Tülosiini ning selle fosfaat- ja tartraatsooli kasutatakse neile ainetele tundlike organismide tekitatud seisundite ravi vetrinaarravimites. Neid ravimeid tohib manustada suu kaudu või parenteraalselt. Makroliidid on inim- ja veterinaarmeditsiinis liigitatud kriitiliselt tähtsateks antimikroobseteks aineteks, kuid inimmeditsiinis tülosiini ei kasutata.

Esitati direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 1 kohane taotlus, st geneeriline taotlus müügiloo saamiseks detsentraliseeritud menetluse alusel veterinaarravimile Tylovectin, mis sisaldab 200 mg/ml tülosiini; viiteliikmesriik oli Prantsusmaa (FR/V/0323/001/DC). Võrdlusravim on Tylan 200 süstelahus, millel on müügiluba mitmes liikmesriigis.

Geneerilise ravimi (Tylovectin) taotluses olid sihtliikidena loetletud veised, sead, lambad ja kitsed, mis on kooskõlas võrdlusravimiga, millel on müügiluba Prantsusmaal (Tylan 200). Mõnes liikmesriigis (sh Madalmaades) ei ole võrdlusravim heaks kiidetud kasutamiseks lammastel.

Geneerilisel ravimil Tylovectin oli kavandatud keeluaeg lambaliha korral 42 päeva, mis on kooskõlas Prantsusmaa võrdlusravimiga Tylan 200.

Viiteliikmesriigi Prantsusmaa esitatud võrdlusravimi (Tylan 200) teabest selgus, et keeluaeg lammastel põhineb veiste keeluaega (28 päeva) ekstrapoleerimisel. Spetsiifilised ravimijääkide andmed sihtliigi „lammas“ kohta ei olnud kättesaadavad.

Vastavalt kehtivatele õigusaktidele ja asjakohastele suunistele tuleb kõigi peamiste toiduloomaliikide ravimijääkide piirnormid kehtestada ravimijääkide ammendumise liigiomaste andmete põhjal. Peamiste toiduloomaliikide seas on ka lambad (liha). Veterinaarravimite komitee suunis veterinaarravimite ohutus- ja ravimijäägiandmete nõuete kohta vähekasutatavatel või vähemtähtsatel liikidel / piiratud turuga liikidel (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1)¹ lubab ühe loomaliigi keeluaega ekstrapoleerida teisele, kuid üksnes tähtsalt liigilt vähemtähtsale.

Tähtsa liigi „lammas“ kohta puudusid ravimijääkide ammendumise andmed ja seepärast leidsid Madalmaad, et võrdlusravimi (Tylan 200) keeluaeg lammastel ei ole piisavalt põhjendatud. Sel põhjusel ei saa olla kindel, et võrdlusravimi keeluaeg lammastele on kohane.

Märgitakse, et tülosiini sisaldavate süstelahuste heakskiidetud keeluajad lammastel (piim, liha ja söödavad koed) on eri ELi liikmesriikides erinevad, näiteks lamba liha ja söödavate kudede keeluaeg on 8...42 päeva ning lambapiima keeluaeg 4...7 päeva. Madalmaad leidsid seepärast, et tarbijaohutuse kaitseks liidus tuleb teha esildis veterinaarravimite komiteele, et komitee vaataks läbi kõik olemasolevad ravimijääkide ammendumise andmed ja soovitaks lamba keeluajad (liha ja söödavad koed ning piim).

¹ CVMP guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) - https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-safety-residue-data-requirements-pharmaceutical-veterinary-medicinal-products-intended/limited-market_en.pdf

2. Olemasolevate andmete arutelu

Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Saadi asjaomaste ravimite ($n = 50$) koostise teave. 3 ravimis oli tülosiini kontsentratsioon 50 mg/ml ja ülejäänud 47 ravimis 200 mg/ml.

Tülosiini tugevusest olenemata oli asjaomastest ravimitest 49 koostis väga sarnane. Nendes 49 ravimis on abiained bensüülalkohol ja propüleenglükool (eri ravimites veidi erinevas kontsentratsioonis) ning väikeses kontsentratsioonis ka eri pH-regulaatorid. 49 ravimist enamik sisaldab toimeainet tülosiini alusena ja ainult 5 sisaldavad tülosiintartraati. Toimeaine keemilised vormid – tülosiin alusena ja tülosiintartraat – on sarnase käitumisega (FAO, 2006²) ning tülosiin on nõrk alus ($pK_a = 7,73$), seega võib eeldada, et toimeaine ioniseerub füsioloogilistes tingimustes (pH 7,4) ja moodustab sooli. Sel põhjusel ei arvata, et keemiline vorm mõjutaks ravimijääkide imendumist kudedest (sh süstekohast). Samuti leiti, et bensüülalkoholi ja propüleenglükooli ning pH-regulaatori kontsentratsiooni erinevused ei mõjuta ravimijääkide imendumist kudedest ega süstekohast.

Ühes ravimis (Tilocen) kasutati propüleenglükooli asemel lahustina polüetüleenglükooli 400. Kuigi on leitud, et samade abiainet kontsentratsiooni väikesed erinevused ei mõjuta ravimijääkide ammendumist, võivad eri lahustid muuta ravimite viskoossust, mis omakorda võib mõjutada imendumist. Avaldatud andmed tõendavad, et süstekohast imendumise kiirus on pöördvõrdeline ravimi viskoossusega: mida suurem on viskoossus, seda väiksem on imendumiskiirus (Kakemi *et al.*, 1972³). Kuivõrd propüleenglükoolil on muu viskoossus kui polüetüleenglükoolil 400, ei saa välistada olulist mõju imendumisele ja ravimijääkide ammendumisele ning seega ei saa välistada ka võimalust, et eri abiainetega tülosiini süstelahuste keeluajad peavad olema erinevad.

Ravimijääkide ammendumine lamba lihast ja söödavatest kudedest

Kaks asjaomaste müügilubade hoidjat esitasid kaks ravimijääkide ammendumise uuringut. Ühe uuringu tulemusi ei olnud võimalik kasutada, sest puudusid andmed ravimijääkide kontsentratsiooni kohta süstekohas. Teine esitatud uuring oli hea laboritava nõutele vastav tülosiini intramuskulaarse süstelahuse ravimijääkide uuring lammastel. Uuringul kasutati ravimit Tylosin/Anafasis, mis sisaldab abiainetena bensüülalkoholi ja propüleenglükooli. Uuringuga kinnitati, keeluaja kestust määrav kude on süstekoht. Uuringu andmete alusel ei saanud ekstrapoleerida ainsa abiainet polüetüleenglükooli 400 sisaldava ravimi (Tilocen, müügiloo hoidja: A. Nikolakopoulos S.A.) keeluaega, sest kummagi ravimi korral ei saa välistada ravimijääkide imendumise erinevusi süstekohast (eri abiainetega ravimite erineva viskoossuse tõttu), nagu on märgitud eelmises punktis.

Selle ravimijäägiuuringu tulemuste põhjal määrati keeluajad ülejäänud 49 asjaomasele ravimile 50st (kõigile ravimitele, mida peeti abiainet osas kvalitatiivselt võrreldavateks).

Ravimijääkide uuring oli tehtud lammastel annusega 10 mg kehamassi kg kohta (mg/kg), mida manustati iga 12 tunni järel 3 järjestikusel päeval. Tülosiini kontsentratsioon kudedes (lihas, rasv, maks, neerud ja süstekoht) mõõdeti 3, 7, 10 ja 21 päeva pärast ravi valideeritud kõrgsurve-vedelikkromatograafia meetodiga. Tylosini/Anafasis soovitav annus ja ravi kestus on 10 mg/kg 3–5 päeva vältel, kuigi enamiku ravimite korral on soovitatav kestus ainult 3 päeva. Et uuringuloomi raviti kaks korda päevas ja tavaliselt soovitatav manustamissagedus on üks kord päevas, võib uuringu ülesehitust ravimijääkide ammendumise aspektist pidada halvimal viisil võimalikuks stsenaariumiks.

² Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting. (2006). *Residue Evaluation of Certain Veterinary Drugs: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 66th Meeting 2006* (Vol. 2). Food & Agriculture Org.

³ Kakemi, K., Sezaki, H., Okumura, K., Kobayashi, H., & Furusawa, S. (1972). Absorption of Drugs from the Skeletal Muscle of the Rats.(3). Effect of Watersoluble Adjuvants and Vehicles on the Intramuscular Absorption. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 20(3), 443-451.

Uuringus tuvastati siiski veel puudusi, näiteks et ravitud loomade arv ($n = 3$) oli väiksem kui suunises VICH GL 48 nõutav arv⁴, loomad olid väga noored (keskmise kehamass 12 kg) ning süstekoha proovide hulgas ei olnud välisringi proovi.

Pärast süstekoha ravimijääkide andmete analüüsimist EMA soovitatava statistikatarkvaraga (WT 1.4) järeldati, et kõik statistikanõuded (st F-test) ei olnud täidetud. Sel põhjusel kasutas komitee keeluaaja määramiseks alternatiivset meetodit, mis on kooskõlas veterinaarravimite komitee suunisega keeluaegade ühtlustamise kohta (EMA/CVMP/036/95)⁵. 21. päeval pärast viimase annuse manustamist oli kõigis süstekoha proovides sisalduv ravimijääkide kontsentratsioon alla tülosiinijääkide piirnormi lambalihas (100 µg/kg). Kuivõrd ravitud loomade arv ($n = 3$), loomade kehamass (12 kg) ja seega ka kolme noore lamba ravimiseks vajalik süstemaht (0,6 ml) olid väikesed ning et ei võetud süstekohavälisest ringist proove, peeti vajalikuks kasutada täiendavat 30% ohutustegurit, mistõttu saadi keeluajaks 28 päeva.

Tuleb märkida, et ravimit tohib kasutada üksnes täiskasvanud lammastel, kes vajavad ravi suuremate süstemahtudega. Et keeluaaja määramisel arvestatakse ravimijääkide püsivust süstekohtades, võib suurem süstemaht tekitada süstekohtades rohkem lokaalseid ravimijääke, mispärast on intramuskulaarse tülosiiniga ravitavatel täiskasvanud lammastel vaja pikemat keeluaega. Kehtivate standardite kohaselt tuleb ravimijääkide ammendumise uuringud teha loomadel, kes on sihtpopulatsiooni suhtes esinduslikud, mille tõttu ei olnud esildises võimalik selliseid andmeid leida. Seega saab täiskasvanud lammastel puuduvaid andmeid kompenseerida süstemahu piiramisega mahuni, mida kasutati Tylosini/Anafasise ravimijääkide uuringus (0,6 ml). Süstemahu vähendamisel tuleb täiskasvanud lambaid ühe ravimiannuse manustamiseks süstida siiski 8–10 korda, mida ei saa pidada praktilistel ega loomaheaolu kaalutlustel asjakohaseks.

Kättesaadavate ravimijäägiandmete järgi oleks 50 kg lammastele vaja süstida ravimit 2,5 ml. See tähendab, et maht süstekohas oleks tülosiinijääkide uuringus kasutatud mahust (0,6 ml) ligikaudu neli korda rohkem. Olemasoleva ravimijääkide uuringu põhjal oli süstekohast imendumise poolväärtusaeg ($T_{1/2}$) ligikaudu kaks ööpäeva. Kui eeldada, et teoreetiliselt on suuremal süstemahul sama imendumiskiirus kui 0,6 ml süstemahu korral täheldatu, tuleb keeluaega pikendada veel ligikaudu 5 päeva, kokku 33 päevani (21 päeva, ohutustegur 30% ja veel 5 päeva). On siiski andmeid, et süstekohast imendumise kiirus sõltub mitmest tegurist (nt süstemaht, abiained, toimeaine lipofiilsus) ja ilma ravimijääkide konkreetsete andmeteta on raske kvantifitseerida süstemahu / süstekohtade arvu suurendamise mõju imendumiskiirusele.

Tuleb märkida, et selle menetluse mitme ravimi, sealhulgas geneerilise ravimi Tylovecin ja Prantsusmaal heaks kiidetud võrdlusravimi Tylan 200 keeluaeg lambaliha korral on 42 päeva. Teoreetiliselt võimaldaks 42-päevane keeluaeg ka üle 250% väiksemat vabastamiskiirust. Kuigi need teoreetilised arvutused ei ole andmetega teaduslikult põhjendatud, on mõistlik eeldada, et 42-päevane keeluaeg tagab, et tarbijad ei puutu kokku probleemsete ravimijääkidega, kui piirata süstemahuks 2,5 ml/süstekoht.

Arvestades eespool nimetatud piiratud andmeid ja kaalutlusi, leidis komitee, et esildise 49 asjaomase ravimi korral 50st oleks lamba liha ja söödavate kudede keeluaaja ühtlustamine 42 päevale konservatiivne lähenemisviis, et tagada tarbijate ohutus (st tagada, et tülosiinijäägid süstekohas oleksid alla liha ravimijääkide piirnormi (100 µg/kg)).

Üle 50 kg lammaste korral soovitab veterinaarravimite komitee jagada annuse kahe süstekoha vahel.

⁴ VICH topic GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Marker-residue-depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/vich-gl48-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf

⁵ CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - [link](#)

Ravimijääkide ammendumine lambapiimast

Ei esitatud ühtki ettevõttesisest ravimijääkide ammendumise uuringut uttedel. Veterinaarravimite komiteele esitati siiski kaks avalikult kättesaadavat uuringut. Esimeses uuringus kasutati 50 mg/ml tülosiini (Ivatyl 50 inj ad us.vet. Bioveta, Tšehhi Vabariik)⁶. Uuringus raviti seitset utte (Slovakkia meriinod) intramuskulaarselt tülosiini (alusena) 50 mg/ml süstelahusega annuses 100 mg kehamassi 10 kg kohta 5 järjestikusel päeval. Piimaproove analüüsiti kõrgsurve-vedelikkromatograafia ja tahke faasi eraldamisega. Piimas tuvastati ravi ajal tülosiinijäägid, mille kontsentratsioon oli 36 tundi pärast viimase annuse manustamist alla tülosiinijääkide piirnормi veisepiimas (50 µg/kg) ning puudusid 48 tundi pärast viimase annuse manustamist.

Teises uuringus kasutati Najdi uttedel 200 mg/ml tülosiini (Tylan 200)⁷. Uuringu eesmärk oli hinnata tülosiini farmakokineetikat ja ravimijääkide vähenemist lakteerivate uttede piimas ja plasmas pärast tülosiini ühekordset intramuskulaarset süstet annuses 10 mg/kg. Uuring ei maininud ravimijääkide tegelikku kontsentratsiooni ja uuringus kasutati ühekordset süstet, mitte korduvaid. Sel põhjusel järeltas komitee, et uuringu andmete väärtus selles esildismenetluses on piiratud.

Kuigi esitati nimetatud ravimijäägiuuringud, võib lambapiima pidada vähem oluliseks toiduaineks ja lambapiima keeluaegu saab ekstrapoleerida lehmapiima keeluaegadest, lähtudes veterinaarravimite komitee suunisest veterinaarravimite ohutus- ja ravimijääkide andmete nõuete kohta vähekasutatavatel või vähemtähtsatel liikidel / piiratud turuga liikidel (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Selle lähenemisviisi pakkusid välja mõned asjaomased müügiloa hoidjad ja seda toetas veterinaarravimite komitee.

Lisaks vaatas JECFA oma 66. kohtumisel läbi tülosiini andmed ja võrdles tülosiinijääkide ammendumist lehma- ja lambapiimast (JECFA, 2006⁸). Tulemused viitavad, et tülosiinijäägid ammenduvad lambapiimast kiiremini kui lehmapiimast. Kaks päeva pärast viimase annuse manustamist ei olnud tülosiin lambapiimas enam tuvastatav. Seega viitavad need andmed, et lehmapiima keeluaaja 1 : 1 ekstrapoleerimine lambapiima keeluaajaks on põhjendatud.

Arutelu

Esildis hõlmab 50 ravimit, millest 49 asjaomase ravimi koostis on väga sarnane. Nendes 49 ravimis on abiained bensüülalkohol ja propüleenglükool (eri ravimites veidi erinevas kontsentratsioonis) ning väikeses kontsentratsioonis ka eri pH-regulaatorid. Ülejäänud 1 ravim sisaldab propüleenglükooli asemel polüetüleenglükooli 400. Kuigi eeldatakse, et samade abiainetes kontsentratsiooni väikesed erinevused ei mõjuta ravimijääkide ammendumist süstekohast, võivad eri lahustid avaldada mõju ravimi viskoossusele ja seega mõjutada ravimijääkide imendumist süstekohast. Arvestades, et süstekoht on kude, mis määrab keeluaaja kestuse, ei ole propüleenglükooli sisaldavate ravimite ravimijääkide andmete ekstrapoleerimine polüetüleenglükooli 400 sisaldavate ravimite andmeteks põhjendatud.

Veterinaarravimite komiteele edastati hea laboritava nõuetele vastav tülosiini intramuskulaarse süstelahuse ravimijääkide uuring lammastel. Uuringus kasutati ravimit Tylosin/Anafasis, mis sisaldab abiainetena bensüülalkoholi ja propüleenglükooli. Seetõttu ei saa eespool nimetatud põhjustel selle uuringu andmeid ekstrapoleerida ainsa ravimi jaoks, mis sisaldab abiainet polüetüleenglükooli 400 (Tilocen, müügiloa hoidja: A. Nikolakopoulos S.A). Kuigi uuringus leiti arvukalt puudusi (ravitud loomade arv (n = 3) oli väiksem kui suunises VICH GL 48 nõutav arv, loomad olid väga noored (keskmine kehamass 12 kg) ja süstekohta proovide võtmisel ei võetud proove süstekohavälisest

⁶ Nagy, J., Popelka, P., Sokol, J., Turek, P., & Neuschl, J. (2001). The excretion of tylosin residues in ewes milk after its experimental administration. *Folia Veterinaria (Slovak Republic)*.

⁷ Al-Wabel, N. A. (2008). The pharmacokinetics and milk residual behaviour of tylosin in lactating Najdi ewes. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 9(2), 138-143

⁸ http://www.fao.org/tempref/AG/agn/food/tylosin_2006.pdf

ringist), tõendasid tulemused, et süstekohas on keeluaega määrav kude. Selle ravimijäägiuuringu tulemusi kasutati keeluaegade määramiseks 49 asjaomase ravimi korral 50st.

21. päeval pärast viimase annuse manustamist olid kõigis süstekoha proovides sisalduv ravimijääkide kontsentratsioon alla tülosiinjääkide piirnormi lambalihas (100 µg/kg). Leiti siiski, et andmekogumi teatud puuduste kõrvaldamiseks on vaja kasutada täiendavat 30% ohutustegurit, mis teeb keeluaja pikkuseks 28 päeva. Et ravimit saab kasutada täiskasvanud lammastel, mil on vaja suuremaid süstemahte, on teoreetiliselt arvatud, et 5 päeva pikem keeluaeg (kokku 33 päeva) arvestab suuremat süstemahtu, mida on vaja kuni 50 kg lammaste ravimiseks ja mille suurim maht on 2,5 ml. Süstekohast imendumise kiirus sõltub eri tegurite keerukast koostmõjust ja ilma ravimijääkide spetsiifiliste andmeteta on raske kvantifitseerida suurema süstemahu / süstimiskohade suurema arvu mõju imendumiskiirusele.

Tuleb märkida, et esildise mitme ravimi praegune keeluaeg liha ja söödavate kudede korral on 42 päeva. Komitee leidis, et esildise ravimitest 49 ravimi keeluaja ühtlustamine 42 päevale lamba liha ja söödavate kudede korral oleks konservatiivne lähenemisviis, et tagada tarbijate ohutus (st tagada, et tülosiinjäägid süstekohas oleksid alla tülosiinjääkide piirnormi lihas (100 µg/kg)), sest 42-päevane keeluaeg arvestaks imendumiskiiruse vähenemist üle 250% ja tagaks tarbijaohutuse ka siis, kui piirata süstemahuks 2,5 ml/süstekoht. Üle 50 kg lammaste korral soovib veterinaarravimite komitee jagada annuse kahe süstekoha vahel (suurim süstemaht 2,5 ml/süstekoht).

Seoses lambapiima keeluaegade kehtestamisega ei esitatud ühtki ettevõttesisest ravimijääkide ammendumise uuringut uttedel. Veterinaarravimite komiteele edastati siiski kaks avalikult kättesaadavat uuringut^{9,10}. Neist ühes ei esitatud andmeid, mida oleks saanud kasutada selles esildismenetluses. Teine avalikult kättesaadav uuring näitas, et lambapiimas sisalduvad ravimijäägid olid 36 tundi pärast viimast manustamist alla tülosiinjääkide piirnormi veisepiimas (50 µg/kg) ja 48 tundi pärast viimase annuse manustamist olid need tuvastamatud.

Lambapiima peetakse siiski vähem oluliseks toiduaineks ja lambapiima keeluaegu saab ekstrapoleerida lehmapiima keeluaegadest, lähtudes veterinaarravimite komitee suunisest veterinaarravimite ohutus- ja ravimijääkide andmete nõuete kohta vähekasutatavatel või vähemtähtsatel liikidel / piiratud turuga liikidel (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1). Võrdlusravimi Tylan 200 keeluaeg lambapiima korral on 108 tundi, mis on sama kui veisepiima korral enamikus liikmesriikides. Veterinaarravimite komitee teeb seega ettepaneku ühtlustada eelnimetatud suunises kirjeldatud metoodikat arvestades asjaomaste ravimite keeluaeg piima korral 108 tunnile.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Veterinaarravimite komiteel paluti läbi vaadata kõik olemasolevad ravimijääkide ammendumise andmed seoses veterinaarravimitega, mida turustatakse intramuskulaarsete süstelahustena lammastele ja mis sisaldavad tülosiini, ning soovitada ravitud lammaste liha, söödavate kudede ja piima keeluajad.

Kasulikkuse hindamine

Kuigi asjaomaste ravimite efektiivsust lammastel ei hinnatud esildise raames eraldi, võib hinnatavaid ravimeid pidada efektiivseks infestatsioonide ravis ja ennetuses, sh grampositiivsete mikroorganismide

⁹ Nagy, J., Popelka, P., Sokol, J., Turek, P., & Neuschl, J. (2001). The excretion of tylosin residues in ewes milk after its experimental administration. *Folia Veterinaria (Slovak Republic)*.

¹⁰ Al-Wabel, N. A. (2008). The pharmacokinetics and milk residual behaviour of tylosin in lactating Najdi ewes. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 9(2), 138-143

põhjustatud hingamisteede infektsioonide ja grampositiivsete mikroorganismide põhjustatud mastiidi ravis ja ennetuses.

Riski hindamine

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

On tuvastatud risk, et keeluaja pikkus lammastel (liha ja söödavad koed ning piim) võib osa ravimite korral olla ebapiisav, et tülosiinijääkide kontsentratsioon väheneks keeluaja lõpuks kõigis söödavates kudedes alla lubatud ravimijääkide piirnormi, mis ohustab inimesi, kes tarvitavad nende ravimitega ravitud loomade liha, söödavaid kudesid ja piima.

Ravimijääkide lammaste kudedes ammendumise ettevõttesisesest uuringust lähtudes võib 49 asjaomase ravimi jaoks kehtestada lamba liha ja söödavate kudede korral keeluaja 42 päeva. Andmed ekstrapoleeriti asjaomaste ravimite abiainetes koostise alusel.

Lambapiima korral nähtub kirjandusandmetest, et tülosiinijääkide ammendumine lambapiimast on kiirem kui kadumine lehmapiimast. Kooskõlas veterinaarravimite komitee suunisega veterinaarravimite ohutus- ja ravimijääkide andmete nõuete kohta vähekasutatavatel või vähemtähtsatel liikidel / piiratud turuga liikidel (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) kehtestati veisepiima 108-tunnine keeluaeg ka lambapiima keeluajana.

Abiainet polüetüleenglükooli 400 sisaldava ravimi korral (Tilocen, müügiloo hoidja: A. Nikolakopoulos S.A) puuduvad sobivad andmed ravimijääkide ammendumise kohta, et määrata keeluaeg lamba liha, söödavate kudede ja piima korral.

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

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

Komitee oli seisukohal, et bensüülalkoholi ja propüleenglükooli sisaldava 49 ravimi korral ei muuda kontsentratsiooni erinevus süstekohast imendumise kiirust. Süstekoht on keeluaja kestust määrav kude ja seepärast ei saa polüetüleenglükooli 400 sisaldava ravimi korral (Tilocen, müügiloo hoidja: A. Nikolakopoulos S.A), arvestades selle aine mõju ravimi viskoossusele, välistada teistsugust ravimijääkide süstekohast imendumise kiirust. Ekstrapoleerimine ei ole sellisel juhul seega põhjendatud.

Üks müügiloo hoidja, kes osales menetluses, esitas heale laboritava nõuetele vastava ravimijääkide ammendumise uuringu, ning kuigi uuringul oli mitu puudust, võimaldasid selle andmed siiski soovitada 49 asjaomasele ravimile 50st (lammaste intramuskulaarsed süstelahused, mis sisaldasid 50 mg/ml ja 200 mg/ml tülosiini ning abiainetena bensüülalkoholi ja propüleenglükooli) liha ja söödavate kudede 42 päevase keeluaja.

Kirjandusandmed viitavad, et ravimijääkide ammendumine lambapiimast on kiirem kui lehmapiimast. Lambapiima peetakse vähem oluliseks toiduaineks ja kooskõlas veterinaarravimite komitee suunisega veterinaarravimite ohutus- ja ravimijääkide andmete nõuete kohta vähekasutatavatel või vähemtähtsatel liikidel / piiratud turuga liikidel (EMA/CVMP/SWP/66781/2005–Rev.1) võib lehmapiima keeluaja ekstrapoleerida lambapiima keelujaks. Selle lähenemisviisi kohaselt võib lambapiima keelujaks kehtestada 108 tundi.

Veterinaarravimite komitee arutas täiendavat riskivähendusmeedet, mis piiraks kuni 50 kg kehamassiga lammastel suurimaks süstelahuseks 2,5 ml. Üle 50 kg lammastel soovitab veterinaarravimite komitee jagada annus kahe süstekoha vahel.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine ning järeldused

Võttes arvesse esildise aluseid ja kättesaadavaid andmeid, järeldas veterinaarravimite komitee, et 49 ravimil 50st, mis kõik sisaldavad abiainetena bensüülalkoholi ja propüleenglükooli, tuleb ravitud lammaste liha ja söödavate kudede keeluaeg muuta 42 päevaks ning lambapiima keeluaeg 108 tunniks, et tagada tarbijate ohutus.

Nende 49 asjaomase veterinaarravimi kasulikkuse ja riski üldtasakaal jääb positiivseks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused (vt III lisa).

Puudusid andmed ravimi Tilocen (müügiloa hoidja: A. Nikolakopoulos S.A.) kohta, mis on lammastel kasutatav tülosiini süstelahus ja mis sisaldab polüetüleenglükooli 400, mille alusel oleks saanud määrata asjakohased ja piisavad keeluajad, mis tagaksid, et 42 päeva pärast ravi on ravimijääkide sisaldus lammastel alla tülosiini jääkide piirnormi.

Seepärast leiab komitee, et veterinaarravimi Tilocen (müügiloa hoidja: A. Nikolakopoulos S.A), mis on lammastel kasutatav tülosiini süstelahus ja mis sisaldab polüetüleenglükooli 400, kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole soodne, sest puuduvad asjakohased ja piisavad ravimijääkide ammendumise andmed lammastel, et põhjendada lambaliha ja lammaste söödavate kudede keeluaega 42 päeva ning lambapiima keeluaega 108 tundi. Seepärast soovitab komitee muuta ravimi olemasolevaid müügilube, eemaldades viited sihtliigile „lammas“.

Ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehtede muutmise alused

Arvestades, et

- esitatud andmete alusel on 49 asjaomase ravimi koostis väga sarnane. Nende 49 ravimi abiained on bensüülalkohol ja propüleenglükool ning väikeses kontsentratsioonis mitmesugused pH-regulaatorid. Bensüülalkoholi ja propüleenglükooli ning pH-regulaatorite eri kontsentratsiooniväärtused ilmselt ei mõjuta ravimijääkide imendumist süstekohast. Ainult ühes asjaomasel ravimil (Tilocen, müügiloa hoidja: A. Nikolakopoulos S.A) kasutatakse lahustina propüleenglükooli asemel polüetüleenglükooli 400. Et propüleenglükooli ja polüetüleenglükool 400 viskoossus on erinev, ei saa välistada olulist mõju ravimijääkide imendumisele süstekohast ja seetõttu ka keeluaegadele.
- Esitati hea laboritava nõuetele vastav ravimijääkide uuring, milles kasutati tülosiini intramuskulaarset süstelahust lammastel ja mille alusel saab määrata 49 asjaomase ravimi (ravimid, mis sisaldavad abiainetena bensüülalkoholi ja propüleenglükooli) keeluajad lambaliha ja lammaste söödavate kudede jaoks. Seda keeluaega peeti tarbijate jaoks asjakohaseks, piisavaks ja ohutuks, kui süstemaht oli piiratud.
- Ei esitatud ühtki sobivat ravimijääkide ammendumise uuringut, mida saaks ekstrapoleerida asjaomasele ravimile Tilocen (müügiloa hoidja: A. Nikolakopoulos S.A), mis on süstelahus, sisaldab tülosiini, on näidustatud kasutamiseks sihtliigil „lammas“ ja mis sisaldab abiainena polüetüleenglükooli 400.
- Lambapiim on väheoluline toiduaine ja lambapiima keeluajad saab ekstrapoleerida lehmapiima keeluaegadest. Ka avalikult kättesaadavad andmed tõendavad, et ravimijääkide sisaldus

lambapiimas väheneb kiiremini kui lehmapiimas ja ravimijäägid olid tuvastamatud 48 tundi pärast viimase annuse manustamist.

- Olemasolevatele andmetele põhjal järeltas veterinaarravimite komitee, et ravitud lammaste liha ja söödavate kudede ning piima keeluaegu tuleb muuta, et tagada tarbijate ohutus kõigi asjaomaste veterinaarravimite korral (vt I lisa), v.a ravimi Tilocen korral (müügiloa hoidja: A. Nikolakopoulos S.A).
- Olemasolevate andmete alusel leidis veterinaarravimite komitee, et ravimiga Tilocen (müügiloa hoidja: A. Nikolakopoulos S.A; vt I lisa) ravitud lammaste liha ja söödavate kudede keeluaegu ei ole võimalik määrata.

Veterinaarravimite komitee soovitas muuta lammastele näidustatud tülosiini sisaldavate intramuskulaarsete süstelahusena manustatavate veterinaarravimite müügilube, et muuta ravimi omaduste kokkuvõtteid, märgistust ja pakendi infolehti kooskõlas ravimiteabe soovitatud muudatustega, nagu on sätestatud III lisa.

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe asjakohaste lõikude muudatused

A. I lisas nimetatud ravim Tilocen (müügiloa hoidja: Nikolakopoulos S.A)

Ravimi omaduste kokkuvõttest, märgistusest ja pakendi infolehel tuleb kustutada kõik viited sihtliigile „lammas“.

B. Kõik ülejäänud I lisas nimetatud ravimid

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Üle 50 kg lammastel tuleb süstitav ravimi kogus jagada kahe süstekoha vahel (kuni 2,5 ml/süstekoht).

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Lambad

Liha ja söödavad koed: 42 päeva.

Piim: 108 tundi.

Pakendi märgistus

8. KEELUAEG

Lambad

Liha ja söödavad koed: 42 päeva.

Piim: 108 tundi.

Pakendi infoleht

8. ANNUS IGA LIIGI, MANUSTAMISTEE JA MANUSTAMISVIISI PUHUL

Üle 50 kg lammastel tuleb süstitav ravimi kogus jagada kahe süstekoha vahel (kuni 2,5 ml/süstekoht).

10. KEELUAEG

Lambad

Liha ja söödavad koed: 42 päeva.

Piim: 108 tundi.