

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vaikuttavista aineista ja vahvuuksista, eläinlajeista sekä myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit
Itävalta	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels Itävalta	Pulmotil G 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkereichua varten	Siat, kanit
Itävalta	Richter Pharma AG Feldgasse 19 A-4600 Wels Itävalta	Pulmotil G 200 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine und Kaninchen	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkereichua varten	Siat, kanit
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bryssel Belgia	Pulmotil 40 VET Pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkereichua varten	Siat, kanit
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bryssel Belgia	Pulmotil 100 VET Pre- mix	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkereichua varten	Siat, kanit
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bryssel Belgia	Pulmotil 100 Granules	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkereichua varten	Siat, kanit

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bryssel Belgia	Pulmotil 200 VET Pre- mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkereichua varten	Siat, kanit
Kypros	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien Itävalta	Pulmotil pre-mix 200 g/kg,πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή,για χοίρους και κονίκλους.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkereichua varten	Siat, kanit
Tšekin tasavalta	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien Itävalta	Pulmotil 200 mg/g pre- mix pro medikaci krmiva	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkereichua varten	Siat, kanit
Saksa	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Saksa	Pulmotil G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkereichua varten	Siat, kanit
Saksa	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Saksa	Pulmotil G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkereichua varten	Siat, kanit
Saksa	Lilly Deutschland GmbH Abt. Elanco Animal Health Werner-Reimers-Str. 2-4 D-61352 Bad Homburg Saksa	Pulmotil G 20% AMV	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkereichua varten	Siat, kanit

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit
Tanska	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby Tanska	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Tanska	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby Tanska	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Tanska	Elanco Animal Health Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Kongens Lyngby Tanska	Pulmotil Vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Kreikka	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal HealthKolblgasse 8-10 1030 Wien Itävalta	PULMOTIL 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Espanja	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid Espanja	PULMOTIL G 40	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Espanja	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid Espanja	PULMOTIL G 100	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit
Espanja	ELANCO VALQUÍMICA, S.A. Avda. de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid Espanja	PULMOTIL G 200	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Ranska	LILLY France 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex Ranska	PULMOTIL TILMICOSINE 40 PORC-LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Ranska	QALIAN 34 Rue Jean Monnet Zi D'Etriche 49500 Serge Ranska	SANTAMIX TILMICOSINE 40 PORCINS - LAPINS	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Ranska	SOGEVAL 200 Route de Mayenne Zi des Touches 53000 Laval Ranska	CONCENTRAT VO 08 TILMICOSINE PORCIN- LAPIN	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Unkari	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien Itävalta	Pulmotil G 200 gyógypre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Irlanti	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Yhdistynyt kuningaskunta	Pulmotil G40 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit
Irlanti	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Yhdistynyt kuningaskunta	Pulmotil G100 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Irlanti	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Yhdistynyt kuningaskunta	Pulmotil G200 Pre-mix for medicated feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Italia	ELI LILLY ITALIA SPA VIA GRAMSCI 731/733 - SESTO FIORENTINO - FI Italia	PULMOTIL G 200 PRE- MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Italia	CEVA VETEM SpA via Colleoni 15 20041 Agrate Brianza (MB) Italia	MICLOZAN 200 PRE-MIX	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Alankomaat	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Alankomaat	PULMOTIL® G40 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Alankomaat	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Alankomaat	PULMOTIL® G100 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit
Alankomaat	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Alankomaat	PULMOTIL® G200 pre- mix voor gemedicineerd voer voor varkens	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Portugali	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS Portugali	Pulmotil G40 Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	40 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Portugali	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS Portugali	Pulmotil G100 Pré- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Portugali	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, nº5- piso 4 Linda-a-Pastora 2790 – 326 QUEIJAS Portugali	Pulmotil G200 Pré- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos e coelhos	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Romania	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kolbgasse 8-10 1030 Wien Itävalta	PULMOTIL 200g/kg pre-mix	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Slovakian tasavalta	Elli Lilly and Company Limited. Speke OperationsFleming RoadSpeke Liverpool L24 9LN Yhdistynyt kuningaskunta	Pulmotil G 200 pre-mix ad us.vet.	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit
Yhdistynyt kuningas- kunta	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Yhdistynyt kuningaskunta	Pulmotil G100 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	100 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit
Yhdistynyt kuningas- kunta	Eli Lilly and Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestly Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Yhdistynyt kuningaskunta	Pulmotil G200 Pre-mix for Medicated Feedingstuff	Tilmicosin (as phosphate)	200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta	Esisekoite lääkerehua varten	Siat, kanit

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon ja pakkausmerkintöjen muuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee kaikkia kaneille annettavaan lääkerehuun tarkoitettuja esisekoitteita, joissa on 40, 100 tai 200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta (katso liite I)

1. Johdanto

Lääkerehuun tarkoitettut esisekoitteet, jotka sisältävät 40 g, 100 g tai 200 g tilmikosiinia kilogrammassa esisekoitetta, ovat eläinlääkevalmisteita, joiden käyttöaiheena on *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* ja muiden tilmikosiinille herkkien eliöiden aiheuttaman hengitystiesairauden ehkäisy ja hoito sioilla. Lisäksi näiden eläinlääkevalmisteiden käyttöaiheena on tilmikosiinille herkkien *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* aiheuttaman hengitystiesairauden ehkäisy ja hoito kaneilla.

Euroopan komissio käynnisti muutetun direktiivin 2001/82/EY artiklan 35 nojalla 8.4.2011 lausuntopyyntömenettelyn koskien kaikkia kaneille annettavaan lääkerehuun tarkoitettuja esisekoitteita, joissa on 40, 100 tai 200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta. Eläinlääkekomitealta (CVMP) pyydettiin lausuntoa kaneille annettavaan lääkerehuun tarkoitettujen esisekoitteiden, joissa on 40, 100 tai 200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta, suositellusta annoksesta ja rehuun lisättävistä määristä. Komitealta pyydettiin myös suositusta siitä, pitäisikö myyntiluvat pitää ennallaan, muuttaa tai peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Myyntiluvan haltijoita pyydettiin toimittamaan seuraavat selvitykset:

1. Perustelut ja tarpeelliset perusteluja tukevat tiedot koskien kaneille annettavaan lääkerehuun tarkoitettujen esisekoitteiden, jotka sisältävät 40, 100 tai 200 g tilmikosiinia per kg esisekoitetta, suositeltavaa annosta ja rehuun lisättävää määrää.
2. CVMP:n ohjeessa koskien lisälaatuvaatimuksia tuotteille, jotka on tarkoitettu lisättäväksi eläinten rehuun (lääke-esisekoitteet) (EMA/CVMP/080/95)¹, todetaan, että lääke-esisekoitteen päiväannoksen on sisällyttävä rehumäärään, joka vastaa vähintään puolta hoidettavien eläinten päiväannoksesta. On toimitettava osoitus siitä, että kaikkien eri vahvuuksien kaikki pakkauskoot täyttävät tämän vaatimuksen.
3. CVMP:n ohjeessa (EMA/CVMP/080/95) todetun mukaisesti on esitettävä selostus siitä, miten esisekoite lisätään rehuun. On esitettävä tuoteselosteessa annettavat tähän liittyvät ohjeet sekä selvitys siitä, ovatko ne CVMP:n ohjeen (EMA/CVMP/080/95) mukaiset. Selvitykseen tulee liittää tarpeelliset tiedot, eli on osoitettava pelletöintiolojen sopivuus ja se, että kyseiset olot eivät vaikuta lääkerehulle hyväksyttyyn kesto aikaan (1 kuukausi). Jos nykyisiä ohjeita ei katsota riittäviksi, on toimitettava ehdotus korjatuksi tekstiksi.

¹ CVMP:n ohjeet koskien lisälaatuvaatimuksia tuotteille, jotka on tarkoitettu lisättäväksi eläinten rehuun (lääke-esisekoitteet)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004466.pdf

2. Käytettävissä olevien tietojen pohdinta

Suosittelua annosta tukevat tiedot

Direktiivin 2001/82/EY (EMEA/V/A/037)² nojalla toimitetun edellisen lausuntopyyntömenettelyn aikana CVMP arvioi tilmikosiinin tehokkuutta kaneilla ja katsoi, että huolimatta siitä, että kliinisessä kenttätutkimuksessa, jossa käytettiin valmisteen annostusta, oli joitakin puutteita, esikliniset tutkimustulokset ja bakteerin kasvun estävän pienimmän lääkepitoisuuden (MIC) määrittämisen tulokset viittasivat siihen, että vaikuttava annos rehussa on 12,5 milligrammaa painokiloa kohti päivässä seitsemän päivän ajan *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* aiheuttaman hengitystiesairauden ehkäisyyn ja hoitoon kaneilla. CVMP otti huomioon myös sen, että kanit ovat toissijainen eläinlaji, mihin liittyvä erityisongelma on sallittujen eläinlääkkeiden saatavuus kyseiselle lajille, ja lisäksi CVMP otti huomioon käyttöhistorian ja eri menettelyvaiheet, jotka ovat nyt mukana yhtenäistetyssä valmisteyhteenvedossa (suositellaan bakteriologisten näytteiden ottoa ja herkkyystestausta).

Kun tilmikosiinia annettiin kaneille suun kautta 12,5 milligrammaa painokiloa kohti päivässä seitsemän päivän ajan, keuhkokudoksessa ja keuhkojen alveolaarisissa makrofageissa saavutettujen tilmikosiinipitoisuuksien todettiin toisesta hoitopäivästä alkaen ylittävän plasmapitoisuuden 7-kertaisesti (keuhkokudos) ja 400-kertaisesti (alveolaariset makrofagit), ja pitoisuus pysyi keuhkokudoksissa suurena koko hoidon ajan. Farmakokineettiset parametrit vahvistavat tilmikosiinin vaikuttavan annoksen. Tämä annostus on ylläpidettävä sekoittamalla lääkevalmistetta erilaisia pitoisuuksia sisältävät esisekoitteet rehuihin oikein.

Kyseiseen farmakokineettiseen/farmakodynaamiseen tutkimukseen ja MIC-tietoihin, jotka tukevat käyttöä kanien hengitystiesairauden annoksena 12,5 mg painokiloa kohti päivässä seitsemän päivän ajan (toimitettu aikaisemmin), viitattiin vastauksissa CVMP:n kysymyksiin, ja ne todettiin hyväksyttäviksi.

Rehuun lisättävä määrä

Myyntiluvan haltijat ilmoittivat, että tuotantoeläiminä kasvatettavia kaneja ruokitetaan täysrehulla. Rehunsekoittimen keskikoko voi vaihdella kolmesta viiteen tonniin, ja lääkevalmistetta sisältävää kanin täysrehua valmistetaan samankokoisilla sekoittimilla.

Kohteena olevan eläinlajin ateriointitapojen osalta tiedetään, että kanit syövät usein (jopa 30 kertaa päivässä 2–8 g rehua 4–6 minuutissa³). Siten 1,5 kilogrammaa painava kani voi syödä keskimäärin 180 grammaa rehua päivässä. Sairaavat eläimet syövät täten vähemmän, noin 100 grammaa päivässä.

Hyväksytty annos on 12,5 milligrammaa painokiloa kohti päivässä seitsemän päivän ajan, mikä saavutetaan lisäämällä tonniin valmista rehua 200 grammaa tilmikosiinia (vastaa 200 ppm). Annetut tiedot huomioon ottaen CVMP katsoi, että vaatimus siitä, että annos sisältyi vähintään puolta päiväannosta vastaavaan rehumäärään täyttyi ja että tavoite 200 ppm tilmikosiinia rehutonnia kohti voitiin saavuttaa eri vahvuuksien (40 g, 100 g ja 200 g) jokaisella pakkauskoolalla.

Rehujauhojen osalta pitoisuudet ovat 10–13 prosenttia suurempia kuin odotettu nimellispitoisuus 200 mg/kg. Nämä suuremmat pitoisuudet edellyttävät lisäpohdintaa, sillä tällöin annos olisi tavoitetta suurempi.

² CVMP:n lausunto artikkelin 34 mukaisen lausuntopyyntömenettelyn jälkeen koskien valmisteita Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix ja muut kauppanimet (2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pulmotil_Premix_34/WC500036654.pdf

³ Cathy A. Johnson-Delaney, DVM, Dipl ABVP (Avian). Anatomy and Physiology of the Rabbit and Rodent Gastrointestinal System. In: Association of Exotic Mammal Veterinarians (AEMV) Sessions, Preceedings, 2006.

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin vahvuuden 200 g esisekoitteen homogeenisuutta, kahdesta erillisestä vahvuuden 200 g esisekoite-erästä valmistettiin neljä koe-erää lääkerehua (kaksi erää mureista rehua ja kaksi erää pellettirehua). Homogeenisuus osoitettiin, sillä vaihtelukerroin oli alle 5 % kaikissa testatuissa tapauksissa. Mureisen rehun tilmikosiinipitoisuus oli noin 105 % teoreettisesta 200 ppm:n arvosta, ja pelletöidyssä rehuissa vastaava pitoisuus oli 100–103 %. Kestävyysskojeiden tulosten mukaan kolmen kuukauden jälkeen ei havaittu merkittäviä ulkonäkömuutoksia eikä kuivumishävikkiä.

Tilmikosiinin vahvuuden 40 g esisekoitteen lisäämisestä ei toimitettu tietoja. Tämä katsottiin hyväksyttäväksi, sillä pienillä lääke-esisekoitepitoisuuksilla saadaan aikaan homogeenisia lääkerehujä. Tilmikosiinin vahvuuden 40 g esisekoitteen rehuun lisättävä määrä olisi 5 kilogrammaa tonnia kohti (Euroopan farmakopean monografian vaatimus eläimille tarkoitettujen lääkerehujen esisekoitteille).

Sekoittumisen tasaisuutta koskevassa tutkimuksessa (tilmikosiinin vahvuuksien 100 g ja 200 g esisekoitteilla) kustakin erästä otettiin analysoitavaksi kymmenen näytettä, joiden homogeenisuuden osalta todettiin, että kaikkien näytteiden pitoisuudet olivat alueella 85–115 prosenttia keskipitoisuudesta. Pelletöidyissä rehuissa keskipitoisuus oli 90–110 prosenttia nimellispitoisuudesta, joten näiden lääkerehujen homogeenisuus katsotaan osoitetuksi.

Kun verrattiin rehujauhojen tilmikosiinipitoisuutta sekoittumisen tasaisuutta koskevan kokeen aikana (eli ennen pelletöintiä) ja verrattiin sitä pelletöityjen rehujen tilmikosiinipitoisuuteen, havaittiin merkittävä tilmikosiinipitoisuuden väheneminen, mutta kyseinen väheneminen oli kuitenkin ennalta asetetun ± 15 prosentin hyväksymisrajan sisällä.

Rehujauhossa keskipitoisuus ei ollut alueella 90–110 prosenttia nimellispitoisuudesta (180–220 ppm), sillä pitoisuusarvot olivat suurempia kuin odotettu nimellispitoisuus 200 ppm ± 10 % (arvot ovat välillä 198,1–243,6 ppm). Pitoisuudet ovat 10–13 prosenttia suurempia kuin odotettu nimellispitoisuus 200 mg/kg. Vaikka homogeenisuus katsottiin hyväksyttävästi osoitetuksi, odotettua suuremmille arvoille tarvitaan selitys, sillä jos näitä rehujauhvoja annettaisiin eläimille, pitoisuus olisi niissä suurempi kuin 200 ppm:n tavoiteannos.

Käsittely ja pelletöinti kuvailtiin. Käytettiin ainoastaan tilmikosiinin vahvuuden 100 g esisekoitteen avulla valmistettua kanin lääkerehua. Vain yhden vahvuuden testaaminen katsottiin riittäväksi, koska valmiiden lääkerehujen tilmikosiinipitoisuus olisi kaikissa tapauksissa 200 ppm, sillä muiden lääke-esisekoitteiden homogeenisuus oli riittävästi osoitettu.

Pellettien varastoinninkestoa arvioitiin tutkimalla eroja tilmikosiinin määrässä 12 viikon aikana 25 °C:n lämpötilassa ja 60 prosentin suhteellisessa kosteudessa sekä 40 °C:n lämpötilassa ja 70 prosentin suhteellisessa kosteudessa. Ottaen huomioon, että pelletöityjen kanin lääkerehujen kestävyystulokset vastasivat pelletöityjen sian lääkerehujen tuloksia, kolmen kuukauden kesto aika lääkevalmisteen rehuun lisäämisen jälkeen katsottiin hyväksyttäväksi.

Tilmikosiinipitoisuuden vähenemistä havaittiin sellaisissa pelletöidyissä sian lääkerehuissa, jotka sisälsivät yli 30 prosenttia vehnää. Ottaen huomioon pelletöityjen lääkerehujen valmistukseen käytetyn kaninrehun ominaisuudet todettiin, että kanien lihottamiseen käytettävissä kaupallisissa rehuissa viljajauhojen enimmäismäärän on oltava alle 30 prosenttia (vehnäjauhvoja ei voida lisätä rehuun niin paljon, että niiden osuus olisi 30 prosenttia, sillä siitä aiheutuisi vakavien enteristen ongelmien vaara).

Koska tämän vuoksi 30 prosentin vehnäjauhopitoisuus pelletöidyssä kanin lääkerehuissa ei tulisi kysymykseen, katsottiin, että työnjakomenettelyssä käyttöön otetun jauhoihin lisäämisen aiheuttamasta kestoajan lyhenemisestä ei aiheutuisi ongelmia, koska tällaista tilannetta ei ole kanien kohdalla odotettavissa. Koska tuotetiedot ovat yhteiset sioille ja kaneille, yhden kuukauden kesto aika yli 30 prosenttia vehnää sisältävään pelletöityyn rehuun lisäämisen jälkeen katsottiin hyväksyttäväksi

.

3. Hyöty-riskiarviointi

Hyötyjen arviointi

Välittömät hyödyt

Vaikuttava annos rehussa on 12,5 milligrammaa painokiloa kohti päivässä seitsemän päivän ajan *Pasteurella multocida*n ja *Bordetella bronchiseptica*n aiheuttaman hengitystiesairauden ehkäisyyn ja hoitoon kanilla, joka on toissijainen eläinlaji.

Toimitetut tiedot huomioon ottaen katsotaan, että tavoitteena oleva pitoisuus 200 g tilmikosiiniä tonnissa pelletöityä kaninrehua (200 ppm) voitaisiin saavuttaa lisäämällä oikea määrä tilmikosiiniä 40 g -esisekoitetta, tilmikosiiniä 100 g -esisekoitetta ja tilmikosiiniä 200 g -esisekoitetta, ja tämä koskee kaikkia mainittuja pakkauskokoja.

Riskien arviointi

Arvioinnissa on havaittu riski, joka aiheutuu suuresta tilmikosiinipitoisuudesta rehujauhossa ennen käsittely- ja pelletöintiprosessia, eikä tähän ole saatu selitystä.

Riski-hyötysuhteen arviointi

On todettu, että vaikuttava annos rehussa on 12,5 milligrammaa painokiloa kohti päivässä seitsemän päivän ajan *Pasteurella multocida*n ja *Bordetella bronchiseptica*n aiheuttaman hengitystiesairauden ehkäisyyn ja hoitoon kanilla, joka on toissijainen eläinlaji.

Kanin rehujauhossa on havaittu suuria tilmikosiinipitoisuuksia ennen käsittely- ja pelletöintiprosessia. Vaikka varmistettiin, että koostumuksessa ei käytetty liian suuria määriä, näille tuloksille ei löydetty selitystä, ja todettiin, että kyseiset tulokset eivät ole muista rehututkimuksista saatujen tulosten normaalialueella.

Riski-hyötysuhteen arvioinnin tulos

Suosittelun annoksen osalta todetaan, että vaikuttava annos rehussa on 12,5 milligrammaa painokiloa kohti päivässä seitsemän päivän ajan *Pasteurella multocida*n ja *Bordetella bronchiseptica*n aiheuttaman hengitystiesairauden ehkäisyyn ja hoitoon kanilla, joka on toissijainen eläinlaji.

Lisättävät määrät huomioon ottaen todetaan, että vaatimus siitä, että annos sisältyi rehumäärään, joka vastaa vähintään puolta päiväannoksesta, täyttyi ja että tavoite 200 ppm tilmikosiiniä rehutonnia kohti voitiin saavuttaa eri vahvuuksien (40 g, 100 g ja 200 g) jokaisella pakkauskoolla.

Jauhoissa todetuista selittämättömän suurista pitoisuuksista huolimatta on katsottu, että jos kanin rehujauho on muodostettu oikein niin, että pitoisuus on 200 ppm (raportoitujen suurten pitoisuuksien asemesta), olisi odotettavissa, että pelletöidyn rehun tilmikosiinipitoisuus olisi edelleen alueella, joka on ± 15 % nimellisarvosta. Tätä tukivat lisäksi muut toimitetut tulokset, joissa tällaisia ongelmia ei toistaiseksi ole ilmennyt koemittakaavan erien analysoinnissa.

Suuri tilmikosiinipitoisuus lääkerehussa ennen pelletöintiä vaatii lisäselvityksiä. Siksi CVMP edellyttää, että tehdään vielä käsittely/pelletöintistabiliteettitutkimuksia kolmella kanin lääkerehuerällä sen selvittämiseksi, ovatko suuret tilmikosiinipitoisuudet tyypillisiä tuloksia (katso liite IV).

Perusteet valmisteyhteenvedon ja pakkausmerkintöjen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- CVMP on ottanut huomioon kaneille annettaviin lääkerehuihin tarkoitettujen esisekoitteiden, jotka sisältävät 40, 100 tai 200 g tilmikosiinia kilogrammassa esisekoitetta, suositellun annoksen ja määrän rehussa
- CVMP on ottanut huomioon, että suositeltu annos rehussa on 12,5 milligrammaa painokiloa kohti päivässä seitsemän päivän ajan *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* aiheuttaman hengitystiesairauden ehkäisyyn ja hoitoon kanilla
- CVMP on ottanut huomioon toimitetut rehuun lisättäviä määriä koskevat tiedot ja todennut, että vaatimus siitä, että annos sisältyy rehumäärään, joka vastaa vähintään puolta päiväannoksesta, on täytynyt ja että tavoite 200 ppm tilmikosiinia rehutonnia kohti voitiin saavuttaa eri vahvuuksien (40 g, 100 g ja 200 g) jokaisella pakkauskoolalla
- CVMP on ottanut huomioon, että kanin rehujauhossa on havaittu suuria tilmikosiinipitoisuuksia ennen käsittely- ja pelletöintiprosessia

CVMP on suositellut muutoksia kaikkien kaneille annettaviin lääkerehuihin tarkoitettujen esisekoitteiden, jotka sisältävät 40, 100 tai 200 g tilmikosiinia esisekoitteen kilogrammaa kohti, myyntilupiin (katso liite I) valmisteyhteenvedon ja pakkausmerkintöjen muuttamiseksi liitteessä III esitettyjen tuotetietoihin suositeltujen muutosten mukaisiksi.

Myyntilupien ehdot esitetään liitteessä IV.

Liite III

Muutokset valmisteyhteenvedon ja pakkausmerkintöjen asiaa koskeviin kohtiin

Muutokset valmisteyhteenvedon asiaa koskeviin kohtiin

Huom.: Harmaalla varjostettu teksti seuraavassa ei koske MICLOZAN 200 -esisekoitetta (**katso lausunnon liite I**)

Valmisteyhteenveto

4.9 Annostus ja antotapa:

.....

Lääkerehun otto elimistöön riippuu eläinten terveydentilasta. Oikean annostuksen saavuttamiseksi tilmikosiinipitoisuus on säädettävä sopivaksi.

Käytetään seuraavaa kaavaa:

$$\text{kg esisekoitetta / rehutonni} = \frac{\text{Annoksen määrä (mg/painokilo)} \times \text{paino (kg)}}{\text{Päivittäinen ravinnonotto (kg)} \times \text{esisekoitteen vahvuus (g/kg)}}$$

Kanit

Rehun joukossa annetaan tilmikosiinia 12,5 mg painokiloa kohti päivässä (vastaa 200 ppm rehussa) seitsemän päivän ajan.

Käyttöaihe	Tilmikosiiniannos	Hoidon kesto	Määrä rehussa
Hengitystiesairauden ehkäisy ja hoito	12,5 mg painokiloa kohti päivässä	7 päivää	1 kg tilmikosiini 200 g -esisekoitetta / tonni 2 kg tilmikosiini 100 g -esisekoitetta / tonni 5 kg tilmikosiini 40 g -esisekoitetta / tonni

”Jotta varmistetaan, että tuote jakautuu tasaisesti koko erään, se on ensin sekoitettava sopivaan määrään rehun aineosia (20–50 kg) ennen valmiiseen rehuun lisäämistä.

.....

6.3 Kestoaika

Kestoaika jauhoihin tai pelletöityyn rehuun lisäämisen jälkeen: 3 kuukautta

Kestoaika pelletöityyn rehuun lisäämisen jälkeen, kun kyseinen rehu sisältää yli 30 % vehnää:
1 kuukausi

.....

Muutokset pakkausmerkintöjen asianomaisiin kohtiin

Huom.: Harmaalla varjostettu teksti seuraavassa ei koske MICLOZAN 200 -esisekoitetta (katso liite I):

6. KÄYTTÖAIHEET

.....

Lääkereichun otto elimistöön riippuu eläinten terveydentilasta. Oikean annostuksen saavuttamiseksi tilmikosiinipitoisuus on säädettävä sopivaksi.

Käytetään seuraavaa kaavaa:

$$\text{kg esisekoitetta/tonni rehua} = \frac{\text{Annoksen määrä (mg/painokilo)} \times \text{paino(kg)}}{\text{Päivittäinen ravinnonotto (kg)} \times \text{esisekoitteen vahvuus (g/kg)}}$$

Kanit

Rehun joukossa annetaan tilmikosiinia 12,5 mg painokiloa kohti päivässä (vastaa 200 ppm rehussa) seitsemän päivän ajan.

Käyttöaihe	Tilmikosiiniannos	Hoidon kesto	Määrä rehussa
Hengitystiesairauden ehkäisy ja hoito	12,5 mg painokiloa kohti päivässä	7 päivää	1 kg tilmikosiini 200 g -esisekoitetta / tonni 2 kg tilmikosiini 100 g -esisekoitetta / tonni 5 kg tilmikosiini 40 g -esisekoitetta / tonni

"Jotta varmistetaan, että tuote jakautuu tasaisesti koko erään, se on ensin sekoitettava sopivaan määrään rehun aineosia (20–50 kg) ennen valmiiseen rehuun lisäämistä.

.....

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

...

Kestoaika jauhoihin tai pelletöityyn rehuun lisäämisen jälkeen: 3 kuukautta

Kestoaika pelletöityyn rehuun lisäämisen jälkeen, kun kyseinen rehu sisältää yli 30 % vehnää: 1 kuukausi

.....

Liite IV

Myyntiluvan ehdot

Asianosaisen jäsenvaltion asianmukaisesti koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

Myyntiluvan haltijoiden on tehtävä käsittelyn/pelletöinnin stabiilisuustutkimuksia kolmella kanin lääkerehuerällä (valmistettu käyttämällä tilmikosiinia 200 g esisekoitekiloa kohti) sen varmistamiseksi, että jos kaninrehujauho on muodostettu oikein pitoisuudella 200 ppm, pelletöidyn rehun tilmikosiinipitoisuus olisi edelleen alueella ± 15 % nimellisarvosta kolmen kuukauden ajan. Näiden tutkimusten tulokset on toimitettava asiasta vastaavien viranomaisten arvioitaviksi viimeistään vuoden kuluttua komission tätä lausuntopyyntömenettelyä koskevasta päätöksestä.