

LIITE I

**LUETTELO ELÄINLÄÄKEVALMISTEIDEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA,
VAHVUUKSISTA, KOHDE-ELÄINLAJEISTA, ANTOREITISTÄ JA MYYN-
TILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

40 g tilmikosiinia per 1000 g

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlaji	Antoreitti
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgia	Pulmotil 40 VET Premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	40 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Saksa	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Saksa	Pulmotil G 40 AMV	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	40 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Saksa	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Saksa	Pulmotil G 40 Granulat	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	40 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Tanska	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Tanska	Pulmotil Vet	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	40 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Espanja	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Espanja	PULMOTIL 40	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	40 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Ranska	Lilly France SA Département Elanco Santé Animale 13 Rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Ranska	Pulmotil Tilmicosine 40 Porcins	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	40 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta

Irlanti	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Yhdistynyt kuningaskunta	Pulmotil G40 Premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	40 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Alankomaat	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1–5 3991 RA Houten Alankomaat	Pulmotil G40 premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	40 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Portugali	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugali	PULMOTIL G40 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	40 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta

100 g tilmikosiinia per 1 000 g

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlaji	Antoreitti
Itävalta	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Itävalta	PULMOTIL Prämix 10 % - Granulat für Schweine	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgia	Pulmotil 100 VET Premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52-Bte Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgia	Pulmotil 100 Granules	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Saksa	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Saksa	Pulmotil G 100 AMV	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Saksa	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Saksa	Pulmotil G 100	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Tanska	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Tanska	Pulmotil Vet	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta

Tanska	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Tanska	Pulmotil Vet Oralt pulver	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Espanja	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Espanja	PULMOTIL 100	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Irlanti	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Yhdistynyt kuningaskunta	Pulmotil G100 Premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Italia	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731–733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italia	PULMOTIL G100 PREMIX	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Luxemburg	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52-Bte Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgia	Pulmotil 100 Vet Premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Alankomaat	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1–5 3991 RA Houten Alankomaat	Pulmotil G100 premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta

Portugali	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugali	PULMOTIL G100 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Yhdistynyt kuningaskunta	Pulmotil G100 Premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	100 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta

200 g tilmikosiinia per 1 000 g

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlajit	Antoreitti
Itävalta	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Itävalta	Pulmotil Prämix 20 %	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika, kani	Suun kautta
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgia	Pulmotil 200 VET Premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika, kani	Suun kautta
Tšekki	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8–10 1030 Wien Itävalta	PULMOTIL 200 prm. ad us. vet.	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Kypros	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8–10 1030 Wien Itävalta	Pulmotil G200 Premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 100 g	Sika	Suun kautta
Saksa	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Saksa	Pulmotil G 20 % AMV	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta

Saksa	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Saksa	Pulmotil G 20 %	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Tanska	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Tanska	Pulmotil Vet	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Kreikka	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8–10 1030 Wien Itävalta	Pulmotil 200 medicated premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Espanja	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Espanja	PULMOTIL 200	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Unkari	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8–10 1030 Wien Itävalta	Pulmotil G 200 premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Irlanti	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Yhdistynyt kuningaskunta	Pulmotil G200 Premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta

Italia	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italia	PULMOTIL G200 PREMIX	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika, kani	Suun kautta
Latvia	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8–10 1030 Wien Itävalta	Pulmotil 200 premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Luxemburg	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l’Etuve 52-Bte Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgia	Pulmotil 200 Vet Premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika, kani	Suun kautta
Alankomaat	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1–5 3991 RA Houten Alankomaat	Pulmotil G200 premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Puola	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8–10 1030 Wien Itävalta	Pulmontil 200	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Portugali	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugali	PULMOTIL G200 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta

Romania	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8–10 1030 Wien Itävalta	Pulmotil 200 Vet Premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta
Slovakia	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8–10 1030 Wien Itävalta	PULMOTIL G 200	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Lihotus- sika	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Yhdistynyt kuningaskunta	Pulmotil G200 Premix	Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten	200 g tilmikosiinia per 1 000 g	Sika	Suun kautta

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSMERKINTÖJEN MUUTTAMISELLE

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ PULMOTIL VET PREMIX

1. Johdanto

Pulmotil VET Premix on tällä hetkellä rekisteröity 19 EU:n jäsenvaltiossa lisättäväksi rehuun ja siitä on saatavana kolmea eri vahvuutta (40 g/kg, 100 g/kg ja 200 g/kg). Enemmistö myyntiluvista on hyväksytty kansallisten menettelyjen kautta. Myyntilupia on kuitenkin hyväksytty myös kahden erillisen keskinäisen tunnustamismenettelyn kautta, joissa viitejäsenvaltiot olivat Italia ja Irlanti.

Tämä lausuntomenettely liittyi Belgian esille tuomiin jäsenvaltioiden poikkeaviin kansallisiin päätöksiin valmisteiden Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix ja rinnakkaisnimi valmisteyhteenvedojen osalta.

Valmisteyhteenvedot poikkesivat toisistaan (muun muassa) seuraavissa osissa:

- 4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajikohtaisesti: joissakin jäsenvaltioissa valmisteella on käyttöaiheita kaneille, toisissa ei.
- 4.9 Annostus ja antoreitti: suositeltava annos sekä hoidon kesto vaihtelevat eri jäsenvaltioissa.
- 4.11 Varoajat: sioilla valmisteelle määrätty varoaika vaihtelee jäsenvaltioissa välillä 7 - 21 päivää ennen teurastusta.

2. Käsittely

Eläinlääkevalmistekomitean pyynnöstä myyntiluvan haltijat toimittivat seuraavat asiakirjat:

- täydellinen luettelo jäsenvaltioissa hyväksyttyjen valmisteyhteenvedojen välisistä eroista;
- ehdotus yhdenmukaisiksi tuotetiedoiksi (valmisteyhteenvedo, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste), jossa otetaan huomioon viimeisin ohjeistus;
- saatavissa olevat asiaan liittyvät tiedot, joihin ehdotetut yhdenmukaiset tuotetiedot perustuvat.

Tehokkuus sioilla

Eläinlääkevalmistekomitea on arvioinut ehkäisevän käytön osalta pilottitutkimuksen, neljä annostuksen määrittämiseksi tehtyä tutkimusta sekä 12 kenttätutkimusraporttia. Hoitokäytön osalta arvioitiin kahden eurooppalaisen kliinisen kenttätutkimusohjelman (9 kenttätutkimusta ensimmäisessä vaiheessa ja 10 kenttätutkimusta toisessa vaiheessa) kenttätutkimusraportit sekä kaksi muuta kenttätutkimusraporttia.

Eläinlääkevalmistekomitea hyväksyy väitteen, että tilmikosiinin tehokkuus on osoitettu päiväannoksella 8 - 16 mg/elopainokilo (joka vastaa 200 - 400 ppm rehussa) annettuna 15 - 21 päivän ajan sikojen hengitystieinfektioiden ehkäisyssä ja hoidossa.

Asiaan liittyvistä patogeeneista on syytä poistaa mikro-organismi *Haemophilus parasuis*. Seuraava käyttöaihe voidaan hyväksyä: Organismien *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* ja muiden tilmikosiinille herkkien organismien aiheuttamien hengitystiesairauksien ehkäisy ja hoito sioilla.

Tehokkuus kaneilla

Kanit oli hyväksytty kohdelajeiksi vain Itävallassa, Belgiassa, Italiassa ja Luxemburgissa valmisteiden Pulmotil 200 Vet premix osalta. Eläinlääkekomitea on arvioinut PK/PD-analyysin, joka on tarkoitettu tukemaan käyttöä kanien hengitystiesairauksissa, sekä yhden kliinisen tutkimuksen samoin kuin myyntiluvan haltijoiden toimittamat bibliografiset tiedot ja lääkevalvontatiedot. Itävallassa ja Italiassa

hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen käyttöaiheet sisältävät klostridien aiheuttamat suolistosairaudet, mutta eläinlääkevalmistekomitea totesi, että mitkään toimitetut tiedot eivät tue tätä.

Kanien osalta eläinlääkevalmistekomitea katsoo hyöty-riskisuhteen olevan positiivinen:

- huolimatta siitä, että kliinisessä kenttätutkimuksessa, jossa käytettiin valmisteiden annostusta, on tiettyjä puutteita, esikliniset tutkimukset ja viimeaikaiset MIC-tiedot viittaavat siihen, että tehokas annostus rehussa on 12,5 mg/kg 7 päivän ajan *Pasteurella multocida*- ja *Bordetella bronchiseptica* -mikro-organismien aiheuttaman hengitystiesairauden ehkäisyyn ja hoitoon kaneilla;
- kani on toissijainen eläinlaji, johon liittyy erityisiä ongelmia hyväksytyjen eläinlääkevalmisteiden saatavuuden suhteen;
- käytön historia ja eri hallintatoimet, jotka nyt esitetään yhdenmukaistetussa valmisteyhteenvedossa (suositellaan bakteriologista näytteenottoa ja herkkyystestausta).

Eläinlääkevalmistekomitea voi hyväksyä seuraavaa:

- a) Käyttöaihe kaneille: Tilmikosiinille herkkien *Pasteurella multocida*- ja *Bordetella bronchiseptica* -organismien aiheuttamien hengitystiesairauksien ehkäisy ja hoito.
- b) Annostus ja antoreitti: päiväannos 12 mg/kehopainokilo tilmikosiinia rehuun (vastaa 200 ppm rehussa) 7 päivän ajan.

Varoajat

Esitettyihin keskeisiin jäämätutkimuksiin perustuva myyntiluvan haltijoiden ehdotus varoaikojen yhdenmukaistamisesta kummankin lajin osalta voidaan hyväksyä:

Siat: 21 päivää

Kanit: 4 päivää

Kestoaika

Myyntiin pakatun eläinlääkevalmisteen kesto aika: ehdotettu 2 vuotta on hyväksyttävä.

Kestoaika sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta; tämä ei sisälly myyntiluvan haltijoiden ehdotukseen, mutta kuuluu myyntilupaan 3 jäsenvaltioissa.

Mitä tulee ”kesto aikaan ateriaan tai pelletoituun rehuun sisällytettynä”, eläinlääkevalmistekomitea ei voi hyväksyä myyntiluvan haltijoiden ehdotusta ”3 kuukautta, paitsi rehussa, joka sisältää 30 % vehnää, jolloin kesto aika lyhenee 1 kuukauteen”. Vaikka tilmikosiini näyttäisi säilyvän hyväksyttävästi 3 kuukautta 25 °C:n lämpötilassa ateriatyypisissä rehuissa, pelletoiduissa rehuissa sen käyttäytyminen ei ole samanlaista. Tilmikosiinin tehon äkillinen laskeminen pelletoiduissa rehuissa, joiden vehnäpitoisuus on yli 30 %, kun rehua on säilytetty yhden kuukauden ajan 25 °C:n lämpötilassa, on huolestuttavaa. Se on varoituksena siitä, että voi olla muitakin ainesosia (esimerkiksi muut viljat), jotka saattavat tuottaa saman vaikutuksen, sillä tämän tehon laskun syytä ei ole selitetty hakemuksessa ja se on edelleen tuntematon. Niinpä suositeltu kesto aika ateriaan tai pelletoituun rehuun sisällytettynä on molempien kohdelajien osalta 1 kuukausi.

Valmisteyhteenvedon yhdenmukaistaminen

Eläinlääkevalmistekomitea voi hyväksyä käyttöaiheen kaneilla siltä osin kuin se rajoitetaan hengitystieinfektioihin. Eläinlääkevalmistekomitea voi myös hyväksyä ehdotetun annostuksen sekä sioille että kaneille, koska ne ovat kokeellisissa tutkimuksissa ja kenttätutkimuksissa käytettyjen annostusten mukaisia.

Eläinlääkevalmistekomitea suosittelee, että valmisteyhteenvedoon tehdään myyntiluvan haltijoiden ehdottamat lisämuutokset:

- Käyttöaihe sioilla: Poistetaan mikro-organismi *Haemophilus parasuis*
- Vasta-aiheet: sisällytetään uusi maininta yliherkkyydestä tilmikosiinin suhteen
- Sisällytetään uusi maininta varovaisesta käytöstä: Koska tilmikosiinille vastustuskykyisten bakteerien esiintyminen todennäköisesti vaihtelee (ajallisesti, maantieteellisesti), suositellaan bakteriologista näytteenottoa ja herkkyystestausta
- Muutetaan erityisiä varotoimia, jotka eläinlääkevalmistetta eläimille antavan henkilön tulee suorittaa
- Kohtaan 4.9 lisätään kaksi lausetta: Toimitettujen tietojen mukaisesti on havaittu, että ennen valmisteen lisäämistä valmiiseen rehuun se on aikaisemmin sekoitettu sopivan rehumäärän kanssa. Lisäksi lämpötila pelletointiloissa ei ole ollut yli 75 °C.
- Taulukoissa (4.9) määritetty valmisteen rehuun sisällyttämisen määrä on erilainen kunkin valmistevahvuuden osalta
- Viittaus riisinkuoriin on syytä poistaa valmisteyhteenvedosta. Apuaineluettelon suhteen huomautetaan, että eri valmistevahvuuksien formulaatioiden ero pitäisi ratkaista laatimalla erilliset valmisteyhteenvedot kutakin valmistevahvuutta varten.
- Kestoaika sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen on lisättävä
- Kestoaika ateriaan tai pelletoituun rehuun lisäämisen jälkeen: 1 kuukausi
- Sisäpakkauksen tyyppin ja koostumuksen kuvaus on yhdenmukaistettava.

Arvioituaan lausuntopyynnön perusteita ja myyntiluvan haltijoiden vastauksia eläinlääkevalmistekomitea toteaa johtopäätöksensä, että valmisteen hyöty-riskisuhde on positiivinen käytölle sekä sioilla että kaneilla edellyttäen, että valmisteyhteenvedoon ja tuotetietoihin tehdään suositellut muutokset (liite 1).

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSMERKINTÖJEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- valmisteen tehokkuutta *Haemophilus parasuis* -mikro-organismin aiheuttamia infektioita vastaan sioilla ei ole osoitettu;
- vasta-aiheisiin on sisällytettävä maininta yliherkkyydestä tilmikosiinille;
- koska tilmikosiinille vastustuskykyisten bakteerien esiintymisessä on todennäköisesti vaihtelua (ajallisesti, maantieteellisesti), suositellaan bakteriologista näytteenottoa ja herkkyystestausta;
- erityisiä varotoimia, joihin eläinlääkevalmistetta eläimille antavan henkilön tulee ryhtyä, pitää muuttaa;
- on tarjottava tietoja esisekoituksesta ennen pelletointia sekä pelletointilämpötilasta;
- rehuun sisällyttämisen määrä on erilainen kullakin valmistevahvuudella;
- viittaus riisinkuoriin pitää poistaa;
- kesto aika sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen on lisättävä;
- osoitettu kesto aika ateriaan tai pelletoituun rehuun sisällyttämisen jälkeen on 1 kuukausi;
- sisäpakkauksen tyyppin ja koostumuksen kuvaus pitää yhdenmukaistaa ja
- koko valmisteyhteenvedo pitää yhdenmukaistaa tämän lausuntomenettelyn puitteissa,

eläinlääkevalmistekomitea on suositellut valmisteiden Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix ja rinnakkaisnimien myyntilupien muuttamista. Niiden valmisteyhteenvedo ja pakkausmerkinnät on esitetty liitteessä III.

LIITE III
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Täytetään kansallisesti

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttava aine:

Tilmikosiini (fosfaattina) 40 g/kg

Vaikuttava aine:

Tilmikosiini (fosfaattina) 100 g/kg

Vaikuttava aine:

Tilmikosiini (fosfaattina) 200 g/kg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Esisekoite lääketä sisältävää rehua varten.

Kelta- tai punaruskeita irtonaisia rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlajit

Sika ja kani

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Sika: *Actinobacillus pleuropneumoniae*-, *Mycoplasma hyopneumoniae*- ja *Pasteurella multocida* -organismien ja muiden tilmikosiinille herkkien organismien aiheuttamien hengitystiesairauksien ehkäisy ja hoito.

Kani: Tilmikosiinille herkkien *Pasteurella multocida*- ja *Bordetella bronchiseptica* -organismien aiheuttamien hengitystiesairauksien ehkäisy ja hoito.

4.3 Vasta-aiheet

Hevosia tai muita *Equidae*-heimon eläimiä ei saa päästää syömään tilmikosiinia sisältävää rehua. Tilmikosiinia sisältävällä lääkerehulla ruokituilla hevosilla voi ilmetä myrkytysoireita, kuten letargiaa, anoreksiaa, ruokahalun vähenemistä, löysiä ulosteita, koliikkia ja mahan turvotusta. Myrkytyksestä voi seurata myös kuolema.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä tilmikosiinille tai jollekin apuaineista.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Käytännön olosuhteissa hengitystiesairauksien hoidossa on havaittu, että akuutisti sairaat eläimet menettävät ruokahalunsa, jolloin lääkehoito on annettava parenteraalisesti.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Lääkevalmisteen epäasianmukainen käyttö saattaa lisätä tilmikosiinille vastustuskykyisten bakteerien esiintyvyyttä, mikä voi heikentää myös tilmikosiinin kaltaisilla valmisteilla annettavan hoidon tehoa.

Valmistetta käytettäessä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viralliset, kansalliset ja alueelliset menettelyt.

Koska tilmikosiinille vastustuskykyisten bakteerien esiintyminen todennäköisesti vaihtelee (ajallisesti, maantieteellisesti), bakteriologista näytteenottoa ja herkkyystestausta suositellaan.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

- Tilmikosiini saattaa aiheuttaa ärsytysreaktion. Makrolidit, joihin tilmikosiini kuuluu, saattavat myös aiheuttaa yliherkkyysoireita (allergiaa) injektion jälkeen tai ainetta sisäänhengitettäessä, nieltäessä tai sen joutuessa kosketuksiin silmien tai ihon kanssa. Tilmikosiiniyliherkkyydestä saattaa aiheutua ristireaktioita muille makrolideille ja päinvastoin. Allergiset reaktiot näille aineille saattavat olla vakavia, minkä vuoksi suoraa kosketusta on vältettävä.
- Lääkerekhun valmistamisen aikaisen altistuksen välttämiseksi on käytettävä suojapukua, turvalaseja, kemikaaleja läpäisemättömiä suojakäsineitä ja joko kertakäyttöistä, EN 149 -standardin mukaista hengityssuojainta tai uudelleenkäytettävää, EN 140 -standardin mukaista hengityssuojainta, jossa on EN 143 -standardin mukainen suodatin. Älä syö, juo tai tupakoi tätä lääkevalmistetta käsitellessäsi. Pese kädet jälkeenpäin.
- Jos valmistetta on nieltä vahingossa, on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Jos lääkevalmistetta joutuu vahingossa iholle, peseydy huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos lääkevalmistetta joutuu vahingossa silmiin, silmät tulee huuhdella runsaalla puhtaalla, juoksevilla vedellä.
- Älä käsittele lääkevalmistetta, jos olet allerginen jollekin sen ainesosalle.
- Jos saat oireita altistumisen jälkeen, esimerkiksi ihottumaa, mene lääkäriin ja näytä siellä tämä varoitus. Kasvojen, huulten ja silmien turpoaminen tai hengitysvaikeudet ovat vakavia oireita, ja niiden ilmetessä on hakeuduttava välittömästi lääkäriin.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Hyvin harvoissa tapauksissa lääkerahua saavien eläinten ruokahalu voi heikentyä (mukaan luettuna syömättömyys). Tämä vaikutus on ohimenevää.

4.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Tilmikosiinin turvallisuutta ei ole osoitettu siitoskarjuilla.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

4.9 Annostus ja antotapa

Lääkerekhun annostus määräytyy hoidettavien eläinten kliinisen tilan mukaan. Oikean annostuksen määrittämiseksi tilmikosiinipitoisuutta on mukautettava vastaavasti.

Käytä seuraavaa kaavaa:

$$\text{Esisekoitetta kg/rehutonnei} = \frac{\text{Annostus (mg painokiloa kohti)} \times \text{paino (kg)}}{\text{Päivittäinen rehuannos (kg)} \times \text{esisekoituksen vahvuus (g/kg)}}$$

Sika

Annostele tilmikosiinia rehuun 8–16 mg/painokilo/päivä (vastaa 200–400 ppm:ää rehussa) 15–21 päivän ajan.

Käyttöaihe	Tilmikosiiniannos	Hoidon kesto	Rehuun lisättävä määrä
Hengitystiesairauksien ehkäisy ja hoito	8–16 mg/painokilo/päivä	15–21 päivää	1–2 kg Pulmotil 200 Vet Premixiä / tonni 2–4 kg Pulmotil 100 Vet Premixiä / tonni 5–10 kg Pulmotil 40 Vet Premixiä / tonni

Kani

Annostele tilmikosiinia rehuun 12 mg/painokilo/päivä (vastaa 200 ppm:ää rehussa) 7 päivän ajan.

Käyttöaihe	Tilmikosiiniannos	Hoidon kesto	Rehuun lisättävä määrä
Hengitystiesairauksien ehkäisy ja hoito	12 mg/painokilo/päivä	7 päivää	1 kg Pulmotil 200 Vet Premixiä / tonni 2 kg Pulmotil 100 Vet Premixiä / tonni 5 kg Pulmotil 40 Vet Premixiä / tonni

Jotta lääkevalmiste levittyisi rehuun tasaisesti, se on ensin sekoitettava sopivaan määrään rehua ennen sen lisäämistä valmiiseen rehuun.

Lääkevalmistetta voi sekoittaa pellettirehuun; esikäsitellyn rehun säilytys ei saa ylittää minimiaikaa eikä säilytyslämpötila saa olla yli 75 °C.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Sioilla, joita ruokittiin enintään 80 mg tilmikosiinia painokiloa kohden sisältäneellä rehulla (tämä vastaa 2000 ppm:ää rehussa tai suositeltua annosta kymmenkertaisena) 15 päivän ajan, ei havaittu oireita yliannostuksesta.

4.11 Varoaika

Sika: 21 päivää

Kani: 4 päivää

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, makrolidit.
ATCvet-koodi: QJ01FA91.

5.1 Farmakodynamiikka

Tilmikosiini on makrolideihin kuuluva puolisynteettinen antibiootti, jonka ajatellaan vaikuttavan proteiinisynteesiin. Se estää bakteerien lisääntymistä, mutta suurina pitoisuuksina se saattaa myös tappaa bakteereita. Bakteerien lisääntymistä estävä tai niitä tappava vaikutus kohdistuu pääasiassa grampositiivisiin mikro-organismeihin, tiettyihin gramnegatiivisiin organismeihin sekä naudasta, siasta, lampaasta ja linnuista peräisin oleviin mykoplasmoihin. Tilmikosiinin on osoitettu olevan tehokas erityisesti seuraavien mikro-organismien osalta:

Sika: Mycoplasma hyopneumoniae, Pasteurella multocida, Actinobacillus pleuropneumoniae.

Kani: Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus ja Bordetella bronchoseptica

Tieteellisen näytön perusteella vaikuttaa siltä, että makrolidit edistävät isännän immuunijärjestelmän toimintaa. Makrolidit ilmeisesti lisäävät syöjäsolujen bakteereja tappavaa toimintaa. *In vitro* -tutkimuksissa tilmikosiinin on osoitettu estävän PRRS-viruksen (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome virus) kahdentumista keuhkorakkuloiden makrofageissa annoksen suuruuden mukaan.

Tilmikosiinin ja muiden makrolidien sekä linkomysiinin välillä on havaittu ristiresistenssiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Sika:

Imeytyminen: Sioille suun kautta annettu 400 mg:n annos tilmikosiinia rehukilossa (vastaa noin 21,3 mg tilmikosiinia painokiloa kohden päivässä) poistuu nopeasti seerumista matalan pH:n alueelle. Suurimmat seerumipitoisuudet ($0,23 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$) kirjattiin lääkityksen 10. päivänä, mutta kolmella 20 tutkitusta eläimestä pitoisuudet jäivät mittausrajan ($0,10 \mu\text{g/ml}$) alle. Tilmikosiinipitoisuudet keuhkoissa lisääntyivät nopeasti 2. ja 4. päivän välillä, mutta niitä seuraavien neljän päivän kuluessa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Suurin pitoisuus keuhkokudoksessa ($2,59 \pm 1,01 \mu\text{g/ml}$) havaittiin lääkityksen 10. päivänä.

Kun tilmikosiinia annosteltiin 200 mg rehukiloa kohden (vastaa noin 11,0 mg painokiloa kohden päivässä), kolmelta 20 tutkitusta eläimestä löydettiin mittausrajan ($0,10 \mu\text{g/ml}$) ylittäviä plasmapitoisuuksia. Keuhkokudoksesta löydettiin mitattavia määriä tilmikosiinia, ja suurin pitoisuus ($1,43 \pm 1,13 \mu\text{g/ml}$) havaittiin lääkityksen 10. päivänä.

Jakaantuminen: Suun kautta annosteltuna tilmikosiini jakaantuu kaikkialle kehoon. Erityisen suuria pitoisuuksia löytyi keuhkoista ja keuhkokudoksen makrofageista. Tilmikosiini jakaantuu myös maksa- ja munuaiskudoksiin.

Kani:

Imeytyminen: Kaneille suun kautta annettu yksittäinen 12 mg:n annos tilmikosiinia painokiloa kohden imeytyy nopeasti. Suurimmat pitoisuudet saavutettiin 30 minuutin kuluttua; C_{max}-arvo oli $0,35 \mu\text{g/ml}$. Tilmikosiinin plasmapitoisuus pieneni $0,1 \mu\text{g}$:aan millilitrassa 2 tunnin kuluessa ja $0,02 \mu\text{g}$:aan millilitrassa 8 tunnin kuluttua. Eliminointi puoliliintumisaika oli 22 tuntia.

Jakaantuminen: Suun kautta annosteltuna tilmikosiini jakaantuu kaikkialle kehoon. Erityisen korkeita pitoisuuksia löytyi keuhkoista. Kun lääkerehuhoitoa 200 ppm:n Pulmotil-annoksin oli jatkunut viisi päivää, tilmikosiinipitoisuudet keuhkokudoksissa olivat $192 \pm 103 \mu\text{g/g}$.

Koskee molempia kohde-eläinlajeja:

Biotransformaatio: Useita metaboliitteja muodostuu, pääasiallisin on T1. Suurin osa tilmikosiinista erittyy kuitenkin muuttumattomana.

Eliminaatio: Suun kautta annettuna tilmikosiini erittyy pääasiassa sapen kautta ulosteeseen; pieni osa erittyy virtsan kautta.

Ympäristövaikutukset

Ympäristöaltistuksen pääasiallisin reitti on maanviljelysmaahan lannoitteeksi lisätyn lannan kautta. Tilmikosiini hajoaa/sen vaikutus heikentyy maaperässä hitaasti. Maaperän ja pohjavesien suojelemiseksi sian lantaa ei tule levittää ruohomaaperään. Jos sitä levitetään peltomaalle, se on kynnnettävä 30 cm:n syvyyteen. Ympäristöarvioinnit ovat osoittaneet, ettei Pulmotil-esisekoitteen ohjeidenmukaisesta käytöstä ole odotettavissa ympäristövaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Valmisteet, jotka sisältävät 40 ja 100 g tilmikosiinia/kg:

Jauhetut maissintähkät
Soijaöljy (Euroopan farmakopean mukaisesti)
Soijapapurouhe

Valmisteet, jotka sisältävät 200 g tilmikosiinia/kg:

Jauhetut maissintähkät
Soijaöljy

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei saa sekoittaa bentoniittia sisältäviin rehuihin.

6.3 Kestoaika

Myyntipakkauksessa olevan eläinlääkevalmisteen kesto aika: 2 vuotta.
Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 3 kuukautta.
Rehuun tai pellettirehuun sekoittamisen jälkeinen kesto aika: 1 kuukausi.

6.4. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä kuivassa paikassa.
Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa.
Säilytä suojassa suoralta auringonvalolta.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Valmisteet, jotka sisältävät 40 ja 100 g tilmikosiinia/kg, on pakattu joko

1. polyeteeni-, polyamidi- ja polyeteenikerroksista (sisin kerros) valmistettuihin säkkeihin, jotka sisältävät 10 kg lääkevalmistetta, tai
2. paperi-, polyeteeni-, alumiini-, polyeteeni- ja paperikerroksista valmistettuihin säkkeihin, jotka sisältävät 2 kg, 5 kg tai 10 kg lääkevalmistetta.

Valmisteet, jotka sisältävät 200 g tilmikosiinia/kg, on pakattu joko

1. polyeteeni-, polyamidi- ja polyeteenikerroksista (sisin kerros) valmistettuun säkkiin, joka sisältää 10 kg lääkevalmistetta, tai
2. muotoonpuristettuun 1 kg:n pohjalliseen säkkiin, joka on valmistettu paperi-polyeteeni-alumiini-polyeteeni-paperilaminaatista ja suljettu niiteillä tai kuumasaumauksella.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Katso ympäristövaikutukset-kohta.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

{Täytetään kansallisesti}

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

{Täytetään kansallisesti}

9. ENSIMMÄISEN MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Täytetään kansallisesti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUU(T) AINE(ET)

Vaikuttava aine:

Tilmikosiini (fosfaattina) 40 g/kg

Vaikuttava aine:

Tilmikosiini (fosfaattina) 100 g/kg

Vaikuttava aine:

Tilmikosiini (fosfaattina) 200 g/kg

3. LÄÄKEMUOTO

Esisekoite lääkettä sisältävää rehua varten

4. PAKKAUSKOKO

Esisekoite 40 g/kg:

2 kg, 5 kg ja 10 kg

Esisekoite 100 g/kg:

2 kg, 5 kg ja 10 kg

200 g/kg: 1 kg ja 10 kg

5. KOHDE-ELÄINLAJIT

Sika

Kani

6. KÄYTTÖAIHEET

Sika: *Actinobacillus pleuropneumoniae*-, *Mycoplasma hyopneumoniae*- ja *Pasteurella multocida* - organismien ja muiden tilmikosiinille herkkien organismien aiheuttamien hengitystiesairauksien ehkäisy ja hoito.

Kani: Tilmikosiinille herkkien *Pasteurella multocida*- ja *Bordetella bronchiseptica* -organismien aiheuttamien hengitystiesairauksien ehkäisy ja hoito.

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rehuun sekoitettuna.

Lue pakkausseloste säkin taustapuolelta ennen käyttöä.

Sika

Annostele tilmikosiinia rehuun 8–16 mg/painokilo/päivä (vastaa 200–400 ppm:ää rehussa) 15–21 päivän ajan.

Kani

Annostele tilmikosiinia rehuun 12 mg/painokilo/päivä (vastaa 200 ppm:ää rehussa) 7 päivän ajan.

Ei saa sekoittaa bentoniittia sisältäviin rehuihin.

Jotta lääkevalmiste levittyy rehuun tasaisesti, se on ensin sekoitettava sopivaan määrään rehua ennen sen lisäämistä valmiiseen rehuun.

Lääkevalmistetta voi sekoittaa pellettirehuun; esikäsitellyn rehun säilytys ei saa ylittää minimiaikaa eikä säilytyslämpötila saa olla yli 75 °C.

8. VAROAIKA

Sika: 21 päivää

Kani: 4 päivää

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)

Hevosia tai muita *Equidae*-lajin eläimiä ei saa päästää syömään tilmikosiinia sisältävää rehua.

Tilmikosiinille tunnetusti yliherkkien henkilöiden on vältettävä kosketusta valmisteeseen.

Eläinlääkevalmistetta sekoitettaessa ja lääkerehua käsiteltäessä on vältettävä suoraa kosketusta silmiin, iholle ja limakalvoille. Henkilönsuojaimia on käytettävä.

Jos valmistetta on nieltä vahingossa, on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon ja lääkärille on näytettävä tämä pakkausseloste.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.: Käytä avattu pakkaus 3 kuukauden kuluessa.

Käytä rehuun tai pellettirehuun sekoitettu valmiste 1 kuukauden kuluessa.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä kuivassa paikassa.

Älä säilytä yli 25 °C:n lämpötilassa.

Säilytä suojassa suoralta auringonvalolta.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI
--

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä kansallisten määräysten mukaisesti.

13. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”, SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, jos tarpeen

Vain eläimille.

Vain eläinlääkärin määräyksestä.

14. MERKINTÄ ”EI LASTEN ULOTTUVILLE EIKÄ NÄKYVILLE”
--

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

{Täytetään kansallisesti}

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

{Täytetään kansallisesti}

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä