

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, zvířecích druhů, cesty podání, držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHS	Držitel rozhodnutí o registraci	Jméno	INN	Síla	Léková forma	Zvířecí druhy	Cesta podání
Rakousko	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels RAKOUSKO	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot	Subkutánní injekce
Belgie	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIE	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot, ovce	Subkutánní injekce
Česká republika	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien RAKOUSKO	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot	Subkutánní injekce
Německo	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen NĚMECKO	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot	Subkutánní injekce
Francie	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCIE	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot	Subkutánní injekce
Řecko	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna RAKOUSKO	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot, ovce	Subkutánní injekce
Španělsko	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ŠPANĚLSKO	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot	Subkutánní injekce

Členský stát EU/EHS	Držitel rozhodnutí o registraci	Jméno	INN	Síla	Léková forma	Zvířecí druhy	Cesta podání
Maďarsko	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna RAKOUSKO	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot	Subkutánní injekce
Irsko	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL VELKÁ BRITÁNIE	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot, ovce	Subkutánní injekce
Itálie	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITÁLIE	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot, ovce, králík	Subkutánní injekce
Nizozemsko	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten NIZOZEMSKO	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot, ovce	Subkutánní injekce
Portugalsko	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGALSKO	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot	Subkutánní injekce
Velká Británie	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL VELKÁ BRITÁNIE	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekční roztok	Skot, ovce	Subkutánní injekce

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnu
údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace**

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Micotil 300 mg / ml Injectie a souvisejících názvů (viz příloha I)

1. Úvod

Přípravek Micotil 300 Injectie je injekční roztok obsahující tilmicosin o síle 300 mg/ml. Tilmicosin je makrolidové antibiotikum syntetizované z tylosinu, které má spektrum antibakteriálního působení podobné tylosinu se zvýšenou aktivitou vůči bakteriím *Pasteurella multocida* a *Mannheimia haemolytica*. Přípravek Micotil 300 Injectie a související názvy jsou veterinární léčivé přípravky schválené k použití u cílových druhů skotu, ovcí a králíků k léčbě různých infekcí způsobených mikroorganismy citlivými na tilmicosin.

Dne 24. dubna 2012 Nizozemsko zaslalo výboru CVMP/Evropské agentuře pro léčivé přípravky oznámení o předložení věci k přezkoumání podle čl. 34 odst. 1 směrnice 2001/82/ES v platném znění týkající se přípravku Micotil 300 mg/ml Injectie a souvisejících názvů. Nizozemsko předložilo tuto věc k přezkoumání, protože členské státy EU učinily různá rozhodnutí, která vedla k rozdílům v informacích o přípravku pro přípravek Micotil 300 mg/ml Injectie a související názvy.

Hlavní oblasti nesouladu ve stávajících souhrnech údajů o přípravku se týkají:

- cílových druhů,
- indikací,
- dávkování,
- ochranné lhůty.

2. Diskuse o dostupných údajích

Skot

Byly předloženy *in vitro* mikrobiologické údaje týkající se evropských izolátů u respiračních onemocnění skotu pro několik období (2002-2004, 2004-2006 a 2009-2013). Naměřené hodnoty MIC u těchto izolátů neukázaly žádný nárůst hodnot MIC pro *Pasteurella multocida* (97 % izolátů bylo citlivých na tilmicosin), a proto na základě předložených údajů nebylo možno pozorovat žádnou tendenci k nárůstu rezistence u jednoho z hlavních patogenů respiračních onemocnění skotu. V poslední dekádě bylo možno pozorovat mírný vzestup hodnot MIC pro izoláty *Mannheimia haemolytica*, většina izolátů (83 %) byla klinicky citlivá na tilmicosin. Údaje o MIC₉₀ zjištěné u posledně izolovaných evropských kmenů by se měly zahrnout do souhrnu údajů o přípravku, bodu 5.1 Farmakodynamické vlastnosti.

Početné terénní studie, které používaly přirozeně infikovaná telata různého věku s pneumonií, provedené před více než 20 lety ukázaly, že tilmicosin nevykazoval horší výsledky, než byly zaznamenány při ostatních pozitivních kontrolách, které zahrnovaly antibiotika s dlouhodobým účinkem nebo kombinace dvou antibiotik. Bakteriologické výsledky z nosních stěrů a plicních tkání v těchto studiích ukázaly, že hlavními příčinami pneumonie u telat byly *M. haemolytica* a *P. multocida*.

Výbor usoudil, že navrhovaná indikace „léčba infekcí dýchacích cest způsobených *M. haemolytica* a *P. multocida*“ byla údaji dostatečně odůvodněna.

Pokud jde o rody *Haemophilus* (*Actinobacillus*) a *Mycoplasma*, výbor usoudil, že údaje k odůvodnění těchto dvou patogenů jsou nedostatečné, a držitelé rozhodnutí o registraci souhlasili s odstraněním rodů *Haemophilus* (*Actinobacillus*) a *Mycoplasma* z respirační indikace u skotu.

Nebyly předloženy žádné údaje na podporu výrazu „kontrola“. Kromě toho znění textu navrhované indikace „... a ostatní mikroorganismy citlivé na tilmicosin“ není v souladu s doporučeními ve zprávě

výboru CVMP ohledně makrolidů, linkosamidů a streptograminů (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ a není v souladu s pokynem výboru CVMP pro souhrn údajů o přípravku pro antimikrobiální přípravky (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Výbor proto na základě dostupných údajů usoudil, že přijatelnou a přesněji popsanou respirační indikací u skotu při doporučené dávce 10 mg/kg živé hmotnosti by mělo být znění: „Léčba respiračního onemocnění skotu spojeného s bakteriemi *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*“.

Co se týká léčby interdigitální nekrobacilózy skotu, prokázaly studie *in vitro*, že hodnoty MIC (MIC₅₀ <0,25–0,5 µg/ml) u většiny hlavních patogenních kmenů způsobujících interdigitální nekrobacilózu skotu, vyjma *treponemových* infekcí, lze v podkožním tuku dosáhnout po jednorázové aplikaci podkožní injekce tilmicosinu v dávce 10 mg/kg živé hmotnosti.

Klinické studie používaly přirozeně infikovaný skot s interdigitální nekrobacilózou bez bakteriologické diagnózy. Doporučené dávkování 5 až 10 mg/kg živé hmotnosti se zdá být na základě dostupných údajů odůvodněné, nicméně farmakokinetické studie kombinované se studiemi MIC *in vitro* naznačují, že dávka 10 mg/kg živé hmotnosti by byla pro léčbu hlavních patogenů interdigitální nekrobacilózy lepší.

Výbor proto na základě dostupných údajů usoudil, že indikace „léčba interdigitální nekrobacilózy u skotu“ je přijatelná při doporučené dávce 10 mg/kg živé hmotnosti.

Byly předloženy údaje o depleci reziduí, které podporovaly ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti skotu 70 dní po podání podkožní injekce v doporučené dávce 10 mg/kg živé hmotnosti.

Byly předloženy údaje o depleci reziduí, které podporovaly ochrannou lhůtu pro mléko skotu 36 dní po podání podkožní injekce v doporučené dávce 10 mg/kg živé hmotnosti. Může se objevit obava, že pokud se přípravek podá zvířeti během období stání na sucho, mohou být rezidua přítomna v mléce i několik dní po porodu. Výbor proto usoudil, že by se měla do bodu 4.11 Ochranná lhůta (ochranné lhůty) souhrnu údajů o přípravku přidat tato varovná věta: „Pokud se přípravek podává kravám během období stání na sucho (v souladu s bodem 4.7 souhrnu údajů o přípravku), nemělo by se mléko používat pro konzumaci člověkem po dobu 36 dnů po otelení.“

Ovce

Studie snášenlivosti jasně ukazují, že dávkování 20 mg/kg živé hmotnosti ve formě podkožní injekce u jehňat (7–11 kg) bylo toxické a vedlo k úhynu. Ovce vážící 40 kg byly odolnější a přežily podkožní dávku 150 mg/kg živé hmotnosti, přičemž vykazovaly známky ataxie a letargie. Dávka 30 mg/kg živé hmotnosti vedla ke zvýšené dechové frekvenci. Někdy (1 ze 12 případů) byla po podání podkožní injekce tilmicosinu pozorována bolestivá reakce.

Farmakokinetické studie ukazují, že koncentrace tilmicosinu v plicích mohou překročit 2 µg/ml po dobu více než 3 dní, což by mělo léčebný účinek v případě bakterií *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (dříve známa jako *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma ovipneumonia* dle studií *in vitro* provedených v roce 1992. Ve studii uměle navozené respirační infekce bakterií *M. haemolytica* vedla jednorázová podkožní injekce v dávce 10 mg/kg živé hmotnosti k významnému celkovému zlepšení v porovnání s kontrolní skupinou. Studie s přirozeně infikovanými ovci s diagnostikovanou infekcí bakterií *M. haemolytica* prokázaly jasné snížení tělesné teploty, skóre dyspnoe a skóre chování 3. den po podání jednorázové podkožní injekce tilmicosinu v dávce 10 mg/kg živé hmotnosti. Nebyla pozorována žádná menší účinnost mezi

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

² CVMP guideline on the SPC for antimicrobials (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf

skupinami s tilmicosinem a pozitivními kontrolami, kterými byla antibiotika s dlouhodobým účinkem.

Výbor usoudil, že navrhovaná indikace „léčba infekcí dýchacích cest způsobených bakterií *M. haemolytica*“ byla údaji dostatečně odůvodněna. Co se týká *P. multocida*, lze učinit závěr, že na základě dostupných informací pro skot by tento patogen měl v indikaci zůstat.

Co se týče rodů *Haemophilus* (*Actinobacillus*) a *Mycoplasma*, výbor usoudil, že údaje k odůvodnění těchto dvou patogenů jsou nedostatečné, a držitelé rozhodnutí o registraci souhlasili s odstraněním rodů *Haemophilus* (*Actinobacillus*) a *Mycoplasma* z respirační indikace u ovcí.

Nebyly předloženy žádné údaje na podporu výrazu „kontrola“. Kromě toho znění textu navrhované indikace „... a ostatní mikroorganismy citlivé na tilmicosin“ není v souladu s doporučeními ve zprávě výboru CVMP ohledně makrolidů, linkosamidů a streptograminů

(EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ a není v souladu s pokynem výboru CVMP pro souhrn údajů o přípravku pro antimikrobiální přípravky (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Výbor proto na základě dostupných údajů usoudil, že přijatelnou respirační indikací u ovcí při doporučené dávce 10 mg/kg živé hmotnosti by mělo být znění: "Léčba infekcí dýchacích cest vyvolaných bakteriemi *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*".

Pokud jde o léčbu infekční pododermatitidy u ovcí spojenou s bakteriemi *Dichelobacter nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*, studie *in vitro* ukázaly, že hodnoty MIC (MIC₅₀ <0,25–0,5 µg/ml) některých bakterií způsobujících infekční pododermatitidu ovcí naznačují citlivost na tilmicosin, avšak některé kmeny byly rezistentní. Farmakokinetické údaje ukázaly, že se tilmicosin po podkožní injekci v dávce 5 mg/kg živé hmotnosti až 10 mg/kg živé hmotnosti dobře distribuoval do kůže ovcí. V klinické terénní studii zahrnující závažné případy vedla léčba tilmicosinem v dávkách buď 5 mg/kg živé hmotnosti, nebo 10 mg/kg živé hmotnosti k lepší míře vyléčení v porovnání s pozitivní kontrolní skupinou (amoxicilin 15 mg/kg živé hmotnosti). Procento recidiv bylo nejnižší ve skupině s tilmicosinem v dávce 10 mg/kg živé hmotnosti, což naznačuje, že tato dávka by byla vhodnější.

Výbor tedy na základě dostupných údajů usoudil, že indikace „léčba infekční pododermatitidy u ovcí spojené s bakteriemi *Dichelobacter nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*“ je přijatelná při doporučené dávce 10 mg/kg živé hmotnosti.

Co se týká léčby akutní mastitidy ovcí spojené s bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*, zdá se, že jsou patogeny *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae* citlivé na tilmicosin s ohledem na naměřené hodnoty MIC (*S. aureus* MIC <0,25–1 µg/ml, *M. agalactiae* MIC=0,5 µg/ml). V mléce byla 3. den naměřena koncentrace tilmicosinu 1,2 µg/ml, což svědčí o koncentraci převyšující většinu hodnot MIC patogenů. V čelenžní studii s bakterií *Staphylococcus aureus* vedla léčba tilmicosinem (10 mg/kg živé hmotnosti ve formě jednorázové podkožní injekce) u bahnic k významně menší mortalitě a normálnějším vemenům v den 10, přestože v tento den byly vzorky mléka u ošetřených zvířat stále ještě bakteriologicky pozitivní. V terénní studii na ovcích s mastitidou způsobenou přirozenou infekcí bakterií *Mycoplasma agalactiae* vedlo jednorázové podkožní podání tilmicosinu v dávce 10 mg/kg živé hmotnosti k významně nižšímu skóre u mléka a celkovému skóre vemene v porovnání s oxytetracyklinem s dlouhodobým účinkem. V den 10 byla u tilmicosinu ještě stále nižší skóre vemene, avšak již nevýznamná. Výbor CVMP dospěl k závěru, že vzhledem k omezené dostupnosti alternativních veterinárních léčivých přípravků pro tuto indikaci a nepřítomnosti zpráv o podezření na nedostatečnou účinnost by se měla indikace „k léčbě mastitidy ovcí spojené s bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*“ zachovat, avšak v pozměněné podobě, lépe odrážející výsledky studie: "Léčba akutní mastitidy ovcí spojené s bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*". Nepřítomnost prokazaného bakteriálního vyléčení v klinické studii by se měla uvést v souhrnu údajů o přípravku v bodě 4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh.

Indikace „jako pomoc při regulaci propuknutí enzootického potratu u bahnic způsobeného bakterií *Chlamydia psittaci*“ byla podpořena pouze pozitivními kontrolními údaji. Zdá se, že tato léčba je zamýšlena jako preventivní, což není v souladu se zásadami uvažlivého používání antibiotik. V reakci na závažné obavy, které vyjádřil výbor CVMP ohledně navrhované indikace „jako pomoc při regulaci propuknutí enzootického potratu u bahnic způsobeného bakterií *Chlamydia psittaci*“, držitelé rozhodnutí o registraci souhlasili s odstraněním všech zmínek o této indikaci z informací o přípravku.

Byly předloženy údaje o depleci reziduí, které podporovaly ochrannou lhůtu pro maso a vnitřnosti ovcí 42 dní po podání podkožní injekce v doporučené dávce 10 mg/kg živé hmotnosti.

Byly předloženy údaje o depleci reziduí, které podporovaly ochrannou lhůtu pro mléko ovcí 18 dní po podání podkožní injekce v doporučené dávce 10 mg/kg živé hmotnosti. Může se objevit obava, že pokud se přípravek podá zvířeti během období stání na sucho, mohou být rezidua přítomna v mléce během dnů po porodu. Výbor proto usoudil, že by se měla do bodu 4.11 Ochranná lhůta (ochranné lhůty) souhrnu údajů o přípravku přidat tato varovná věta: „Pokud se přípravek podává bahnicím během období stání na sucho (v souladu s bodem 4.7 souhrnu údajů o přípravku), nemělo by se mléko používat ke konzumaci člověkem po dobu 18 dnů po porodu.“

Králíci

V klinické studii se prováděla léčba pasteurelózy dávkou 25 mg/kg živé hmotnosti. Poněvadž nebyly u králíků provedeny žádné studie ke stanovení dávky, nelze z dostupných údajů vyvodit závěr, že pasteurelózu je možné léčit doporučeným dávkováním tilmicosinu 10 mg/kg živé hmotnosti. Bakterie *Bordetella bronchiseptica* nebyla izolována v žádné klinické ani předklinické studii a nebyla provedena žádná studie *in vitro* s touto bakterií. *Staphylococcus aureus* nebyl izolován v žádné předklinické ani klinické studii.

Druhá klinická studie, která zkoumala účinnost tilmicosinu vůči reprodukčním chorobám, neukázala nižší účinnost oproti pozitivní kontrole (penicilin v kombinaci s aminoglykosidem), avšak tato studie nezahrnovala negativní kontroly. Proto je obtížné vyhodnotit účinnost tilmicosinu, neboť nebyla provedena žádná bakteriologická diagnóza a jak tilmicosin, tak pozitivní kontrola se podávaly jako preventivní terapeutikum pět dnů před porodem.

Celkově lze dospět k závěru, že údaje k odůvodnění navrhovaných indikací u králíků jsou hlášený minimálně nebo chybí.

Kromě toho není rozmezí bezpečnosti přípravku v souladu s bezpečným použitím přípravku u králíků druhů vzhledem k velmi malému objemu, který se má podat. Při injekčním podání má tilmicosin úzké rozmezí bezpečnosti. Tato skutečnost vedla výbor CVMP v roce 2005 k omezení použití přípravku Micotil na ovce vážící více než 15 kg a k podmínce, aby přípravek podávali pouze veterinární lékaři (postup předložený věci k přezkoumání podle článku 35 směrnice 2001/82/ES, pro přípravek Micotil 300 (EMA/V/A/010)). Je obtížné, aby toto omezení existovalo u ovcí, přičemž u králíků, jejichž hmotnost je nižší než 5 kg (králíci se obvykle porážejí při hmotnosti okolo 2,5 kg), bylo použití schváleno. Dávkování je 10 mg tilmicosinu na jeden kg živé hmotnosti, což odpovídá 1 ml přípravku na 30 kg živé hmotnosti. Dávka pro králíka vážícího 5 kg by musela činit 0,1 ml přípravku a u rostoucího králíka objem asi 0,05 ml. U tak malého množství přípravku může snadno dojít k předávkování.

Po zhodnocení výše uvedených údajů a závažných obav vyslovených výborem CVMP o použití přípravku u cílového druhu králík držitelé rozhodnutí o registraci souhlasili s odstraněním všech zmínek o králících z informací o přípravku.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Početné studie ukázaly, že tilmicosin v dávce 10 mg/kg živé hmotnosti je účinný vůči respiračním onemocněním vyvolaným bakteriemi *M. haemolytica* a *P. multocida* u skotu a ovcí.

Protože hodnoty MIC pro *M. haemolytica* měly tendenci během posledního desetiletí růst, měly by se údaje o MIC₉₀ zjištěné u nedávno izolovaných evropských kmenů zahrnout do souhrnu údajů o přípravku, bodu 5.1 Farmakodynamické vlastnosti.

Dostupné údaje ukázaly, že tilmicosin je účinný při navrhované dávce 10 mg tilmicosinu/kg živé hmotnosti proti interdigitální nekrobacilóze u skotu a infekční pododermatitidě u ovcí.

Studie prokázaly, že je tilmicosin v dávce 10 mg tilmicosinu na 1 kg živé hmotnosti účinný proti akutní mastitidě u ovcí způsobené bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*, přestože nebylo stanoveno bakteriální vyléčení. Nepřítomnost prokázaného bakteriálního vyléčení v klinické studii by měla být uvedena v souhrnu údajů o přípravku v bodě 4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh.

V reakci na závažné obavy, které vyjádřil výbor CVMP ohledně použití přípravku u cílového druhu králík a jako „pomoci při regulaci propuknutí enzootického potratu u bahnic způsobeného bakterií *Chlamydia psittaci*“, držitelé rozhodnutí o registraci souhlasili s odstraněním všech zmínek o králících a enzootickém potratu u bahnic z informací o přípravku.

Co se týče ochranných lhůt u skotu a ovcí, může se objevit obava, že pokud se přípravek podá zvířeti během období stání na sucho, mohou být rezidua přítomna v mléce během dnů po porodu. Proto by se měly do bodu 4.11 Ochranná lhůta (ochranné lhůty) souhrnu údajů o přípravku přidat tyto varovné věty: (i) „Jestliže se přípravek podává kravám během období stání na sucho (v souladu s bodem 4.7 souhrnu údajů o přípravku), nemělo by se mléko používat ke konzumaci člověkem po dobu 36 dnů po otelení“ a (ii) „Jestliže se přípravek podává bahnicím během období stání na sucho (v souladu s bodem 4.7 souhrnu údajů o přípravku), nemělo by se mléko používat ke konzumaci člověkem po dobu 18 dnů po porodu“.

Celkový poměr přínosů a rizik přípravku při použití u skotu a ovcí byl shledán příznivým za podmínek provedení doporučených změn v informacích o přípravku (viz příloha III).

Zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

Vzhledem k tomu, že

- výbor CVMP vzal v úvahu, že předmětem tohoto předložení záležitosti k přezkoumání bylo sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,
- výbor CVMP přezkoumal souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci a posoudil veškeré předložené údaje,

výbor CVMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Micotil 300 Injectie a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I). Související souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bude vyplněno na národní úrovni.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje:

Léčivá látka:

Tilmicosinum 300 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Skot a ovce

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Skot

Léčba respiračních onemocnění skotu způsobených bakteriemi *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Léčba interdigitální nekrobacilózy.

Ovce

Léčba respiračních onemocnění způsobených bakteriemi *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Léčba interdigitální nekrobacilózy ovcí způsobenou bakteriemi *Dichelobacter nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*.

Léčba akutní mastitidy ovcí způsobenou bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Kontraindikace

Nepodávejte intravenózně.

Nepodávejte intramuskulárně.

Nepodávejte jehňatům s hmotností nižší než 15 kg.

Nepodávejte primátům

Nepodávejte prasatům.

Nepodávejte koním a oslům.

Nepodávejte kozám.

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Ovce

Klinické studie neprokázaly bakteriologické vyléčení akutní mastitidy ovcí způsobenou bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*.

Nepodávejte jehňatům s hmotností nižší než 15 kg, a to z důvodu rizika toxicity z předávkování. Aby se zabránilo předávkování, je důležité stanovit přesnou hmotnost jehňat. Použití 2ml nebo menší stříkačky usnadňuje přesné dávkování.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Při používání přípravku je třeba vzít v úvahu oficiální, národní a regionální pravidla antibiotické politiky.

Pokud je to možné, použití přípravku by mělo být založeno na výsledku vyšetření citlivosti.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Nepoužívejte injekční automaty, abyste se vyvarovali sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem

Bezpečnostní varování pro uživatele:

INJEKČNÍ APLIKACE TILMIKOSINU U LIDÍ MŮŽE BÝT SMRTELNÁ – BUĎTE MIMOŘÁDNĚ OPATRNÍ, ABYSTE ZABRÁNILI INJEKCI SOBĚ SAMÝM A PŘESNĚ DODRŽUJTE NÁVOD K PODÁNÍ PŘÍPRAVKU A NÍŽE ÚVEDENÉ POKYNY

- Tento přípravek smí podávat pouze veterinární lékař.
- Nikdy nenoste stříkačku naplněnou „název přípravku (bude vyplněno na národní úrovni)“ s nasazenou jehlou. Jehla by měla být nasazena na stříkačku pouze při plnění stříkačky nebo podávání injekce. Uchovávejte stříkačku a jehlu vždy odděleně.
- Nepoužívejte injekční automaty.
- Přesvědčte se, zda jsou zvířata řádně zafixována, včetně zvířat v jejich blízkosti.
- Při používání „název přípravku (bude vyplněno na národní úrovni)“ nepracujte sami.
- V případě injekčního podání člověku, VYHLEDEJTE IHNEDE LÉKAŘSKOU POMOC a vezměte s sebou injekční lahvičku nebo příbalovou informaci. Na místo vpichu přiložte studený obklad (nikoli přímo led).

Dodatečná bezpečnostní varování pro uživatele:

- Zabraňte kontaktu přípravku s kůží a očima. Jakékoli potřísnění kůže nebo očí ihned opláchněte vodou.
- Přípravek může při styku s kůží vyvolat přecitlivělost. Po použití si umyjte ruce.

POZNÁMKA PRO LÉKAŘE

INJEKČNÍ APLIKACE TILMIKOSINU U LIDÍ MŮŽE BÝT SMRTELNÁ.

Cílovým orgánem toxického působení je kardiovaskulární systém, přičemž příčinou toxicity může být blokáda vápníkových kanálů. Intravenózní podání chloridu vápenatého je třeba zvážit pouze tehdy, pokud byla potvrzena expozice tilmikosinem.

Ve studiích na psech vyvolal tilmikosin negativní inotropní účinek s následnou tachykardií a snížením systémového tepenného krevního tlaku a pulsního tlaku.

NEPODÁVEJTE ADRENALIN ANI BETA-ADRENERGNI BLOKÁTORY, JAKO JE PROPRANOLOL.

U prasat jsou letální účinky tilmikosinu umocňovány adrenalinem.

U psů mělo nitrožilní podání chloridu vápenatého pozitivní vliv na inotropii levé komory a částečné zlepšení krevního tlaku a tachykardie.

Předklinická data a jednotlivé klinické zprávy naznačují, že infúze chloridu vápenatého může u lidí pomoci zvrátit změny krevního tlaku a srdečního rytmu způsobené tilmikosinem.

Rovněž je třeba zvážit podání dobutaminu, a to z důvodu pozitivního inotropního účinku, přestože neovlivňuje tachykardii.

Tilmikosin přetrvává v tkáni několik dní, kardiovaskulární systém by měl být proto pečlivě sledován a měla by být zajištěna podpurná léčba.

Lékařům, kteří ošetřují pacienty vystavené účinku této látky, doporučujeme, aby se o léčebném postupu poradili s Toxikologickým informačním střediskem na čísle: ... **uvedené příslušné národní číslo (bude vyplněno na národní úrovni)**

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Příležitostně může být v místě vpichu měkký difúzní otok, který obvykle vymizí za pět až osm dnů. Ve vzácných případech bylo pozorováno polehávání, nekoordinované pohyby a křeče.

U skotu byly pozorovány úhyny po podání jednorázové intravenózní dávky 5 mg/kg živé hmotnosti a po subkutánní injekci dávek 150 mg/kg živé hmotnosti v 72hodinových intervalech. U prasat způsobila úhyny intramuskulární injekce dávky 20 mg/kg živé hmotnosti. Ovce uhynuly po jednorázové intravenózní dávce 7,5 mg/kg živé hmotnosti.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti.

Použití je možné pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

U některých druhů byla pozorována interakce mezi makrolidy a ionofory.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Pouze pro subkutánní injekční podání

Jednorázově 10 mg tilmikosinu /kg živé hmotnosti (odpovídá 1 ml přípravku na 30 kg živé hmotnosti).

Skot:

Způsob podání:

Odeberte požadovanou dávku z injekční lahvičky a odpojte stříkačku od jehly, přičemž ponechejte jehlu zavedenou injekční lahvičky. Pokud je zapotřebí ošetřit skupinu zvířat, ponechejte jehlu zavedenou v zátku injekční lahvičky pro nasátí dalších dávek. Znehybněte zvíře a zaveďte samostatnou jehlu podkožně do místa aplikace, přednostně do kožní řasy nad hrudním košem za ramenem. Nasad'te stříkačku na jehlu a aplikujte obsah do spodní části kožní řasy. Neaplikujte více než 20 ml do jednoho místa injekčního podání.

Ovce:**Způsob podání:**

Aby se zabránilo předávkování, je důležité stanovit přesnou hmotnost jehňat. Použití 2 ml nebo menší stříkačky usnadňuje přesné dávkování.

Odeberte požadovanou dávku z injekční lahvičky a odpojte stříkačku od jehly, přičemž ponechejte jehlu zavedenou v injekční lahvičce. Znehybněte ovci, nahněte se přes zvíře a zaveďte samostatnou jehlu podkožně do místa aplikace, přednostně do kožní řasy nad hrudním košem za ramenem. Nasad'te stříkačku na jehlu a aplikujte obsah do spodní části kožní řasy. Neaplikujte více než 2 ml do jednoho místa injekčního podání.

Pokud během 48 hodin nedojde ke zlepšení stavu, je třeba ověřit diagnózu.

Zabraňte přístupu kontaminujících agens do injekční lahvičky během použití. Injekční lahvička by měla být vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic anebo abnormální vzhled. V případě nevyhovujícího vzhledu či přítomnosti cizorodých částic je třeba obsah injekční lahvičky zlikvidovat..

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

U skotu subkutánní injekce v dávkách 10, 30 a 50 mg/kg živé hmotnosti, opakované třikrát v 72hodinových intervalech nezpůsobily úhyn. Podle očekávání došlo k rozvoji edému v místě vpichu. Jedinou lézi pozorovanou při pitvě byla nekróza myokardu ve skupině léčené dávkou 50 mg/kg živé hmotnosti.

Dávky 150 mg/kg živé hmotnosti podané subkutánně v intervalu 72 hodin způsobily úhyn. Byl pozorován edém v místě vpichu a při pitvě byla jedinou zjištěnou lézí mírná nekróza myokardu. Ostatní pozorované příznaky byly: obtížný pohyb, snížená chuť k jídlu a tachykardie.

U ovcí mohou jednorázové injekce (přibližně 30 mg/kg živé hmotnosti) způsobit mírné zrychlení dýchání. Vyšší dávky (150 mg/kg živé hmotnosti) způsobily ataxii, letargii a neschopnost zvednout hlavu.

K úhynům došlo po jednorázové intravenózní injekci dávky 5 mg/kg živé hmotnosti u skotu a 7,5 mg/kg u ovcí.

4.11 Ochranné lhůty**Skot:**

Maso: 70 dní

Mléko: 36 dní

Pokud je přípravek podáván kravám během období zaprahlosti nebo březím mléčným jalovicím (v souladu s bodem 4.7 výše), nesmí se mléko použít pro lidskou spotřebu 36 dnů po otelení.

Ovce:

Maso: 42 dní

Mléko: 18 dní

Pokud je přípravek podáván bahnicím během období zaprahlosti nebo březím bahnicím (v souladu s bodem 4.7 výše), nesmí se mléko použít pro lidskou spotřebu 18 dnů po bahnění.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy
ATCvet kód: QJ01FA91

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Tilmikosin polosyntetické antibiotikum ze skupiny makrolidů z převážně baktericidním účinkem. Usuzuje se, že ovlivňuje syntézu bílkovin. Má bakteriostatický účinek, ale ve vysokých koncentracích může být baktericidní. Antibakteriální účinnost je převážně proti grampozitivním mikroorganismům a některým gramnegativním bakteriím a myplazmatům bovinního a ovčího původu.

Účinek byl prokázán zejména proti mikroorganismům z následujících rodů:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces* (*Corynebakterium*), *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* a mykoplazmata bovinního a ovčího původu.

Minimální inhibiční koncentrace pro kmeny mikroorganismů způsobující respirační onemocnění skotu izolované recentně (2009-2012) jsou následující :

Druh bakterie	MIC (µg/ml) rozmezí	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>P. multocida</i>	0,5- > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 – 64	8	16

Institut pro klinické a laboratorní standardy (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) stanovil interpretační kritéria tilmikosinu pro *M. haemolytica* bovinního původu a specificky pro respirační onemocnění skotu na ≤ 8 µg/ml = citlivý, 16 µg/ml = středně citlivý a ≥ 32 µg/ml = rezistentní. CLSI v současnosti nemá interpretační kritéria pro *P. multocida* bovinního původu, nicméně má interpretační kritéria pro *P. multocida* prasečího původu, specificky pro respirační onemocnění prasat, a to ≤ 16 µg/ml = citlivý a ≥ 32 µg/ml = rezistentní.

Vědecké důkazy naznačují, že makrolidy působí synergicky s imunitním systémem hostitele. Zdá se, že makrolidy zvyšují míru usmrcení bakterií fagocyty.

Po perorálním nebo parenterálním podání tilmikosinu je hlavním cílovým orgánem toxického působení srdce. Primární kardiologické účinky jsou zvýšená srdeční frekvence (tachykardie) a snížená míra kontrakce (negativní ionotropie). Kardiovaskulární toxicita může být důsledkem blokády vápníkových kanálů.

U psů po podání tilmikosinu měla léčba CaCl₂ pozitivní vliv na inotropii levé komory a na změnu krevního tlaku a srdečního rytmu.

Dobutamin částečně kompenzuje negativní inotropní účinek indukovaný tilmikosinem u psů. Beta adrenergní antagonisté, jako je propranolol, zhoršovaly negativní inotropii tilmikosinu u psů.

U prasat způsobila intramuskulární injekce 10 mg tilmikosinu/kg živé hmotnosti zrychlené dýchání, zvracení a křeče; dávka 20 mg/kg živé hmotnosti vedla k úhynu 3 ze 4 prasat a dávka 30 mg/kg živé hmotnosti způsobila úmrtí všech 4 testovaných prasat. Intravenózní injekční aplikace 4,5 až 5,6 mg tilmikosinu/kg živé hmotnosti následovaná intravenózní aplikací 1 ml epinefrinu (1/1000) 2- až 6krát po sobě, měla za následek úhyn všech 6 prasat.

Prasata, kterým bylo podáno 4,5 až 5,6 mg tilmikosinu/kg živé hmotnosti intravenózně bez epinefrinu, přežila všechna. Výsledky naznačují, že intravenózní podání adrenalinu může být kontraindikované.

Byla pozorována křížová rezistence mezi tilmikosinem, dalšími makrolidy a linkomycinem.

5.2 Farmakokinetické údaje

Absorpce: Bylo provedeno několik studií. Při podání podle doporučení telatům a ovcím formou subkutánní injekce do dorsolaterální části hrudníku, jsou hlavní parametry následující:

	Velikost dávky	T _{max}	C _{max}
Skot:			
Novorozená telata	10 mg/kg živé hmotnosti	1 hodina	1,55 µg/ml
Výkrmový skot	10 mg/kg živé hmotnosti	1 hodina	0,97 µg/ml
Ovce			
Zvířata o hmotnosti 40kg	10 mg/kg živé hmotnosti	8 hodin	0,44 µg/ml
Zvířata o hmotnosti 28–50kg	10 mg/kg živé hmotnosti	8 hodin	1,18 µg/ml

Distribuce: Subkutánně aplikovaný tilmikosin je distribuován v organismu, ale obzvlášť vysoké hladiny jsou v plicích.

Biologická transformace: Vytváří se několik metabolitů, převažující z nich byl identifikován jako T1 (N-demethyl tilmikosin). Předpokládá se však, že velká část tilmikosinu je vyloučena beze změny.

Vylučování: Subkutánně aplikovaný tilmikosin je vylučován zejména žlučí do výkalů, ale malá část je vylučována močí. Poločas eliminace po subkutánním podání je u skotu 2–3 dny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol
Kyselina fosforečná (pro úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být míchán s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky
Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před přímým slunečním zářením.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Injekční lahvičky z žlutého skla (typ I nebo typ II) o objemu 25 ml, 50 ml, 100 ml nebo 250 ml utěsněné pryžovou zátkou a hliníkovou pertlí. Každá injekční lahvička je zabalena v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechn nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

Veterinární léčivý přípravek nesmí být likvidován prostřednictvím odpadní vody nebo kanalizačních systémů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bude vyplněno na národní úrovni.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bude vyplněno na národní úrovni.

9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Bude vyplněno na národní úrovni.

10 DATUM REVIZE TEXTU

Bude vyplněno na národní úrovni.

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE ANEBO POUŽITÍ

Bude vyplněno na národní úrovni.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartónová krabička

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bude vyplněno na národní úrovni.

2. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Tilmicosinum 300 mg/ml

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

4. VELIKOST BALENÍ

25 ml

50 ml

100 ml

250 ml

5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Skot a ovce

6. INDIKACE

Skot

Léčba respiračních onemocnění skotu způsobených bakteriemi *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Léčba interdigitální nekrobacilózy.

Ovce

Léčba respiračních onemocnění způsobených bakteriemi *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Léčba interdigitální nekrobacilózy ovcí způsobenou bakteriemi *Dichelobacter nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*.

Léčba akutní mastitidy ovcí způsobenou bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*.

7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

POUZE PRO SUBKUTÁNNÍ INJEKČNÍ PODÁNÍ.

Před použitím čtěte rozkládací etiketu nebo příbalovou informaci.

Při používání přípravku je třeba vzít v úvahu oficiální, národní a regionální pravidla antibiotické politiky.

Pokud je to možné, použití přípravku by mělo být založeno na výsledku vyšetření citlivosti.

Nepoužívejte injekční automaty, abyste se vyvarovali sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem.

Zabraňte přístupu kontaminujících agens do injekční lahvičky během použití. Injekční lahvička by měla být vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic anebo abnormální vzhled. V případě, že nevyhovujícího vzhledu či přítomnosti cizorodých částic je třeba obsah injekční lahvičky zlikvidovat.

Jednorázově 10 mg tilmikosinu/kg živé hmotnosti (odpovídá 1 ml přípravku na 30 kg živé hmotnosti).

Nepodávejte jehňatům s hmotností nižší než 15 kg, a to z důvodu rizika toxicity z předávkování.

Aby se zabránilo předávkování, je důležité stanovit přesnou hmotnost jehňat. Použití 2 ml nebo menší stříkačky usnadňuje přesné dávkování.

Pokud během 48 hodin nedojde ke zlepšení stavu, je třeba ověřit diagnózu.

8. OCHRANNÁ LHŮTA

Skot:

Maso: 70 dní

Mléko: 36 dní

Ovce:

Maso: 42 dní

Mléko: 18 dní

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Nepodávejte intravenózně. Intravenózní injekce u skotu a ovcí může být fatální.

Nepodávejte intramuskulárně.

Nepodávejte jehňatům s hmotností nižší než 15 kg.

Nepodávejte koním, oslům, prasatům, kozám nebo primátům.

Injekce přípravku kozám a prasatům byla fatální.

Nepoužívat v případě precitlivělosti na léčivou látku, nebo na některou z pomocných látek.

Bezpečnostní varování pro uživatele:

INJEKČNÍ APLIKACE TILMIKOSINU U LIDÍ MŮŽE BÝT SMRTELNÁ – BUĎTE MIMOŘÁDNĚ OPATRNÍ, ABYSTE ZABRÁNILI INJEKCI SOBĚ SAMÝM A PŘESNĚ DODRŽUJTE NÁVOD K PODÁNÍ PŘÍPRAVKU A NÍŽE ÚVEDENÉ POKYNY

- Tento přípravek smí podávat pouze veterinární lékař.
- Nikdy nenoste stříkačku naplněnou „název přípravku (bude vyplněno na národní úrovni)“ s nasazenou jehlou. Jehla by měla být nasazena na stříkačku pouze při plnění stříkačky nebo podávání injekce. Uchovávejte stříkačku a jehlu vždy odděleně.
- Nepoužívejte injekční automaty.
- Přesvědčte se, zda jsou zvířata řádně zafixována, včetně zvířat v jejich blízkosti.
- Při používání „název přípravku (bude vyplněno na národní úrovni)“ nepracujte sami.

- V případě injekčního podání člověku, VYHLEDEJTE IHNEDE LÉKAŘSKOU POMOC a vezměte s sebou injekční lahvičku nebo příbalovou informaci. Na místo vpichu přiložte studený obklad (nikoli přímo led).

POZNÁMKA PRO LÉKAŘE: podrobnosti viz vnitřní etiketa nebo příbalová informace.

Dodatečná bezpečnostní varování pro uživatele:

- Zabraňte kontaktu přípravku s kůží a očima. Jakékoli potřísnění kůže nebo očí ihned opláchněte vodou.
- Přípravek může při styku s kůží vyvolat přecitlivělost. Po použití si umyjte ruce.

10. DATUM EXPIRACE

EXP

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dní.

11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před přímým slunečním zářením.

12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata.

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bude vyplněno na národní úrovni

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bude vyplněno na národní úrovni

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Šarže

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Skleněná injekční lahvička – základní etiketa (informace na rozložené etiketě jsou stejné jako v příbalové informaci)

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bude vyplněno na národní úrovni.

2. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Tilmicosinum 300 mg/ml

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

4. VELIKOST BALENÍ

25 ml

50 ml

100 ml

250 ml

5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Skot a ovce

6. INDIKACE

Skot

Léčba respiračních onemocnění skotu způsobených bakteriemi *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Léčba interdigitální nekrobacilózy.

Ovce

Léčba respiračních onemocnění způsobených bakteriemi *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Léčba interdigitální nekrobacilózy ovcí způsobenou bakteriemi *Dichelobacter nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*.

Léčba akutní mastitidy ovcí způsobenou bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*.

7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

POUZE PRO SUBKUTÁNÍ INJEKČNÍ PODÁNÍ.

Před použitím čtěte rozkládací etiketu nebo příbalovou informaci.

8. OCHRANNÁ LHŮTA

Podrobnost viz rozkládací etiketa nebo příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Bezpečnostní varování pro uživatele:

INJEKČNÍ APLIKACE TILMIKOSINU U LIDÍ MŮŽE BÝT SMRTELNÁ – BUĎTE MIMOŘÁDNĚ OPATRNÍ, ABYSTE ZABRÁNILI INJEKCI SOBĚ SAMÝM A PŘESNĚ DODRŽUJTE NÁVOD K PODÁNÍ PŘÍPRAVKU A NÍŽE ÚVEDENÉ POKYNY

- Tento přípravek smí podávat pouze veterinární lékař.
- Nikdy nenoste stříkačku naplněnou „název přípravku (bude vyplněno na národní úrovni)“ s nasazenou jehlou. Jehla by měla být nasazena na stříkačku pouze při plnění stříkačky nebo podávání injekce. Uchovávejte stříkačku a jehlu vždy odděleně.
- Nepoužívejte injekční automaty.
- Přesvědčte se, zda jsou zvířata řádně zafixována, včetně zvířat v jejich blízkosti.
- Při používání „název přípravku (bude vyplněno na národní úrovni)“ nepracujte sami.
- V případě injekčního podání člověku, VYHLEDEJTE IHNEDE LÉKAŘSKOU POMOC a vezměte s sebou injekční lahvičku nebo příbalovou informaci. Na místo vpichu přiložte studený obklad (nikoli přímo led).

POZNÁMKA PRO LÉKAŘE: podrobnosti viz vnitřní etiketa nebo příbalový leták.

10. DATUM EXSPIRACE

EXP

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dní.

Po 1. otevření spotřebujte do:.....

11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před přímým slunečním zářením.

12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata.

Na předpis.

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Bude vyplněno na národní úrovni.

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bude vyplněno na národní úrovni.

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Šarže

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE PRO:

Název přípravku (bude vyplněno na národní úrovni)

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Držitel rozhodnutí o registraci:

Bude vyplněno na národní úrovni

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

Bude vyplněno na národní úrovni

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bude vyplněno na národní úrovni

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Tilmicosinum 300 mg/ml

4. INDIKACE

Skot

Léčba respiračních onemocnění skotu způsobených bakteriemi *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Léčba interdigitální nekrobacilózy.

Ovce

Léčba respiračních onemocnění způsobených bakteriemi *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Léčba interdigitální nekrobacilózy ovcí způsobenou bakteriemi *Dichelobacter nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*.

Léčba akutní mastitidy ovcí způsobenou bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*.

5. KONTRAINDIKACE

Nepodávejte intravenózně.

Nepodávejte intramuskulárně.

Nepodávejte jehňatům s hmotností nižší než 15 kg.

Nepodávejte primátům.

Nepodávejte prasatům.

Nepodávejte koním a oslům.

Nepodávejte kozám.

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na léčivou látku, nebo na některou z pomocných látek.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Příležitostně může být v místě vpichu měkký difúzní otok, který obvykle vymizí za pět až osm dní. Ve vzácných případech bylo pozorováno polehávání, nekoordinované pohyby a křeče.

U skotu byly pozorovány úhyny po podání jednorázové intravenózní dávky 5 mg/kg živé hmotnosti a po subkutánní injekci dávek 150 mg/kg živé hmotnosti v 72hodinových intervalech. U prasat způsobila úhyny intramuskulární injekce dávky 20 mg/kg živé hmotnosti úmrtí. Ovce uhynuly po jednorázové intravenózní dávce 7,5 mg/kg živé hmotnosti.

Jestliže zaznamenáte jakékoliv závažné nežádoucí účinky či jiné reakce, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, oznamte to, prosím, svému veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Skot a ovce.

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

POUZE PRO SUBKUTÁNNÍ INJEKČNÍ PODÁNÍ.

Jednorázově 10 mg tilmikosinu/ kg živé hmotnosti (odpovídá 1 ml přípravku na 30 kg živé hmotnosti).

Skot:

Způsob podání:

Odeberte požadovanou dávku z injekční lahvičky a odpojte stříkačku od jehly, přičemž ponechejte jehlu zavedenou v zátku injekční lahvičky. Pokud je zapotřebí ošetřit skupinu zvířat, ponechejte jehlu zavedenou v injekční lahvičky pro nasátí dalších dávek. Znehybněte zvíře a zaveďte samostatnou jehlu podkožně do místa aplikace, přednostně do kožní řasy nad hrudním košem za ramenem. Nasad'te stříkačku na jehlu a aplikujte obsah do spodní části kožní řasy. Neaplikujte více než 20 ml do jednoho místa injekčního podání.

Ovce:

Způsob podání:

Aby se zabránilo předávkování, je důležité stanovit přesnou hmotnost jehňat. Použití 2 ml nebo menší stříkačky usnadňuje přesné dávkování.

Odeberte požadovanou dávku z injekční lahvičky a odpojte stříkačku od jehly, přičemž ponechejte jehlu zavedenou v zátku injekční lahvičky. Znehybněte ovci, nahněte se přes zvíře a zaveďte samostatnou jehlu podkožně do místa aplikace, přednostně do kožní řasy nad hrudním košem za lopatkou. Nasad'te stříkačku na jehlu a aplikujte obsah do spodní části kožní řasy. Neaplikujte více než 2 ml do jednoho místa injekčního podání.

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Při používání přípravku je třeba vzít v úvahu oficiální, národní a regionální pravidla antibiotické politiky.

Pokud je to možné, použití přípravku by mělo být založeno na výsledku vyšetření citlivosti.

Nepoužívejte injekční automaty, abyste se vyvarovali sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem.

Pokud během 48 hodin nedojde ke zlepšení stavu, je třeba ověřit diagnózu.
Zabraňte přístupu kontaminujících agens do injekční lahvičky během použití.
Nepoužívejte přípravek, pokud si všimnete cizorodých částic nebo abnormálního vzhledu.

10. OCHRANNÁ LHŮTA

Skot:

Maso: 70 dní

Mléko: 36 dní

Pokud je přípravek podáván kravám během období zapařlosti nebo březím mléčným jalovicím, nesmí se mléko použít pro lidskou spotřebu 36 dnů po otelení.

Ovce:

Maso: 42 dní

Mléko: 18 dní

Pokud je přípravek podáván bahnicím během období zapařlosti nebo březím bahnicím, nesmí se mléko použít pro lidskou spotřebu 18 dnů po bahnění.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávat mimo dosah dětí.

Chraňte před přímým slunečním zářením.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na etiketě po EXP.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dnů

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek pokud si všimnete cizorodých částic nebo abnormálního vzhledu.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Ovce

Klinické studie neprokázaly bakteriologické vyléčení akutní mastitidy ovcí způsobenou bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*.

Nepodávejte jehňatům s hmotností nižší než 15 kg, a to z důvodu rizika toxicity z předávkování. Aby se zabránilo předávkování, je důležité stanovit přesnou hmotnost jehňat. Použití 2ml nebo menší stříkačky usnadňuje přesné dávkování.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Bezpečnostní varování pro uživatele:

INJEKČNÍ APLIKACE TILMIKOSINU U LIDÍ MŮŽE BÝT SMRTELNÁ – BUĎTE MIMOŘÁDNĚ OPATRNÍ, ABYSTE ZABRÁNILI INJEKCI SOBĚ SAMÝM A PŘESNĚ DODRŽUJTE NÁVOD K PODÁNÍ PŘÍPRAVKU A NÍŽE ÚVEDENÉ POKYNY

- Tento přípravek smí podávat pouze veterinární lékař.

- Nikdy nenoste stříkačku naplněnou „název přípravku (bude vyplněno na národní úrovni)“ s nasazenou jehlou. Jehla by měla být nasazena na stříkačku pouze při plnění stříkačky nebo podávání injekce. Uchovávejte stříkačku a jehlu vždy odděleně.
- Nepoužívejte injekční automaty.
- Přesvědčte se, zda jsou zvířata řádně zafixována, včetně zvířat v jejich blízkosti.
- Při používání „název přípravku (bude vyplněno na národní úrovni)“ nepracujte sami.
- V případě injekčního podání člověku, VYHLEDEJTE IHNEDE LÉKAŘSKOU POMOC a vezměte s sebou injekční lahvičku nebo příbalovou informaci. Na místo vpichu přiložte studený obklad (nikoli přímo led).

Dodatečná bezpečnostní varování pro uživatele:

- Zabraňte kontaktu přípravku s kůží a očima. Jakékoli potřísnění kůže nebo očí ihned opláchněte vodou.
- Přípravek může při styku s kůží vyvolat přecitlivělost. Po použití si umyjte ruce.

POZNÁMKA PRO LÉKAŘE

INJEKČNÍ APLIKACE TILMIKOSINU U LIDÍ MŮŽE BÝT SMRTELNÁ.

Cílovým orgánem toxického působení je kardiovaskulární systém, přičemž příčinou toxicity může být blokáda vápníkových kanálů. Intravenózní podání chloridu vápenatého je třeba zvážit pouze tehdy, pokud byla potvrzena expozice tilmikosinem.

Ve studiích na psech vyvolal tilmikosin negativní inotropní účinek s následnou tachykardií a snížením systémového tepenného krevního tlaku a pulsního tlaku.

NEPODÁVEJTE ADRENALIN ANI BETA-ADRENERGNI BLOKÁTORY, JAKO JE PROPRANOLOL.

U prasat jsou letální účinky tilmikosinu umocňovány adrenalinem.

U psů mělo nitrožilní podání chloridu vápenatého pozitivní vliv na inotropii levé komory a částečné zlepšení krevního tlaku a tachykardie.

Předklinická data a jednotlivé klinické zprávy naznačují, že infúze chloridu vápenatého může u lidí pomoci zvrátit změny krevního tlaku a srdečního rytmu způsobené tilmikosinem.

Rovněž je třeba zvážit podání dobutaminu, a to z důvodu pozitivního inotropního účinku, přestože neovlivňuje tachykardii.

Tilmikosin přetrvává v tkáni několik dní, kardiovaskulární systém by měl být proto pečlivě sledován a měla by být zajištěna podpurná léčba.

Lékařům, kteří ošetřují pacienty vystavené účinku této látky, doporučujeme, aby se o léčebném postupu poradili s Toxikologickým informačním střediskem na čísle: ... **uvedené příslušné národní číslo (bude vyplněno na národní úrovni)**

Březost:

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti.

Použití je možné pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

U skotu subkutánní injekce v dávkách 10, 30 a 50 mg/kg živé hmotnosti, opakované třikrát v 72hodinových intervalech nezpůsobily úhyn. Podle očekávání došlo k rozvoji edému v místě vpichu. Jedinou lézí pozorovanou při pitvě byla nekróza myokardu ve skupině léčené dávkou 50 mg/kg živé hmotnosti.

Dávky 150 mg/kg živé hmotnosti podané subkutánní v intervalu 72 hodin způsobily úhyn. Byl pozorován edém v místě vpichu a při pitvě byla jedinou zjištěnou lézí mírná nekróza myokardu. Ostatní pozorované příznaky byly: obtížný pohyb, snížená chuť k jídlu a tachykardie.

U ovcí mohou jednorázové injekce (přibližně 30 mg/kg živé hmotnosti) způsobit mírné zrychlení dýchání. Vyšší dávky (150 mg/kg živé hmotnosti) způsobily ataxii, letargii a neschopnost zvednout hlavu.

K úhynům došlo po jednorázové intravenózní injekci dávky 5 mg/kg živé hmotnosti u skotu a 7,5 mg/kg u ovcí.

Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být míchán s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu. O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte s vaším veterinárním lékařem. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Bude vyplněno na národní úrovni.

15. DALŠÍ INFORMACE

Tento veterinární léčivý přípravek je balený v injekčních lahvičkách z žlutého skla (typ I nebo typ II) o objemu 25 ml, 50 ml, 100 ml nebo 250 ml utěsněných pryžovou zátkou a hliníkovou pertlí. Každá injekční lahvička je zabalena v krabici. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.