

Dodatak I

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko medicinskog proizvoda, životinjskih vrsta, puteva primjene, nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u državama članicama

Država članica EU/EEZ	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste	Put primjene
Austrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels AUSTRIJA	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Supkutana injekcija
Belgija	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIJA	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, ovce	Supkutana injekcija
Češka Republika	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIJA	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Supkutana injekcija
Njemačka	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen NJEMAČKA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Supkutana injekcija
Francuska	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCUSKA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Supkutana injekcija
Grčka	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIJA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, ovce	Supkutana injekcija

Država članica EU/EEZ	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste	Put primjene
Španjolska	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ŠPANJOLSKA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Supkutana injekcija
Mađarska	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIJA	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Supkutana injekcija
Irska	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL UJEDINJENO KRALJEVSTVO	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, ovce	Supkutana injekcija
Italija	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITALIJA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, ovce, zečevi	Supkutana injekcija
Nizozemska	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten NIZOZEMSKA	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, ovce	Supkutana injekcija
Portugal	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGAL	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Supkutana injekcija

Država članica EU/EEZ	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodni nezaštićeni naziv	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste	Put primjene
Ujedinjeno Kraljevstvo	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL UJEDINJENO KRALJEVSTVO	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, ovce	Supkutana injekcija

Dodatak II

Znanstveni zaključci i osnove za izmjene sažetka opisa svojstava lijeka, označavanja i upute o lijeku

Cjelokupni sažetak znanstvene procjene lijeka Micotil 300 mg/ml Injectie i povezanih imena (vidjeti Dodatak I)

1. Uvod

Micotil 300 Injectie je otopina za injekcije koja sadrži tilmikozin jačine 300 mg po ml. Tilmikozin je makrolidni antibiotik sintetiziran od tilozina koji ima antibakterijski spektar sličan tilozinu s pojačanim djelovanjem protiv mikroba *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*. Micotil 200 Injectie i povezana imena veterinarski su lijek odobren za uporabu na ciljanoj vrsti stoke, ovaca i zečeva za liječenje različitih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima koji su osjetljivi na tilmikozin.

Na dan 24. travnja 2012. Nizozemska je poslala preporučenu obavijest pod Člankom 34(1) Direktive 2001/82/EZ, kako je izmijenjeno, Odboru za nadzor lijekova koji se koriste u veterinarske svrhe (CMVP eng. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) pri Europskoj agenciji za lijekove za Micotil 300mg/ml Injectie i povezana imena. Nizozemska je ukazala na pitanje uslijed različitih nacionalnih odluka koje su donijele zemlje članice EU što je dovelo do neusklađenosti informacija o lijeku Micotil 300 mg/ml Injectie i povezanih imena.

Glavna područja neusklađenosti u postojećim sažecima opisa svojstava lijeka odnose se na:

- Ciljanu životinjsku vrstu;
- Indikacije;
- Doziranje;
- Razdoblje povlačenja.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Stoka

Predstavljeni su mikrobiološki podaci dobiveni za tilmikozin *in vitro* europskih izolata iz bolesti dišnog sustava kod stoke za nekoliko razdoblja (2002.-2004.; 2004.-2006. i 2009.-2013.). Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK, eng. MIC, minimal inhibitory concentration) izmjerena u tim izolatima nije pokazala povećane razine MIK-a za bakteriju *Pasteurella multocida* (97% izolata bilo je osjetljivo na tilmikozin), stoga se iz dobivenih podataka nije moglo izvesti zaključke o trendu povećanja otpornosti za jednog od glavnih patogena u bolesti dišnog sustava kod stoke. Blago povećanje u razinama MIK-a kroz desetljeće moglo se uočiti za izolate bakterije *Mannheimia haemolytica*. Većina izolata (83%) bila je osjetljiva na tilmikozin. Podaci za MIK₉₀ nedavno izoliranih europskih sojeva moraju se uključiti u odlomak 5.1 Farmakodinamička svojstva sažetka opisa svojstava lijeka.

Brojna terenska ispitivanja u kojima se koristila stoka različite dobi prirodno zaražena upalom pluća koja su se provodila prije više od 20 godina pokazala su da tilmikozin nije slabiji u odnosu na druge pozitivne kontrole koje su bili antibiotici s dugim djelovanjem ili kombinacije dvaju antibiotika. Bakteriološkim nalazima briseva nosa i plućnog tkiva u tim ispitivanjima otkrivene su bakterije *M. haemolytica* i *P. multocida* kao glavni uzročnici upale pluća kod stoke.

Odbor je procijenio da je predložena indikacija, "liječenje infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijama *M. haemolytica* i *P. multocida*", dovoljno poduprta podacima.

U pogledu bakterija *Haemophilus (Actinobacillus)* i *Mycoplasma* Odbor je procijenio da podaci koji trebaju podržati te patogene nisu dovoljni i nositelji odobrenja za stavljanje u promet odlučili su izostaviti *Haemophilus (Actinobacillus)* i *Mycoplasma* iz indikacije za dišne putove kod stoke.

Nisu podastri podaci koji podržavaju pojam "kontrole". Nadalje, tekst u predloženoj indikaciji "...i drugi mikroorganizmi osjetljivi na tilmikozin" nije u skladu s preporukama kritičkog osvrta CMVP-a o makrolidima, linkozamidima i streptograminima (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ i nije usklađen sa smjernicom CVMP-a o sažetku opisa svojstava lijeka za antimikrobne lijekove (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Prema tome, na temelju dostupnih podataka, Odbor je procijenio da bi prihvatljiva i točnija indikacija za infekciju dišnih putova kod stoke i preporučenu dozu od 10 mg/kg tjelesne težine trebala glasiti: "Liječenje bolesti dišnih putova kod stoke povezano s bakterijama *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*".

Što se tiče liječenja interdigitalne nekrobaciloze kod stoke, ispitivanja *in vitro* pokazala su da vrijednosti MIK-a ($MIK_{50} < 0,25-0,5 \mu\text{g/ml}$) većine patogenih sojeva koji uzrokuju interdigitalnu nekrobacilozu kod stoke, osim infekcije *treponemom*, mogu prodrijeti u potkožno masno tkivo nakon jednokratne potkožne injekcije tilmikozina pri dozi od 10 mg/kg tjelesne težine.

Klinička ispitivanja koristila su prirodno zaraženu stoku s interdigitalnom nekrobacilozom bez bakteriološke dijagnoze. Preporučena doza od 5 do 10 mg/kg tjelesne težine čini se opravdanom na temelju dostupnih podataka, no ispitivanja farmakokinetike u kombinaciji s *in vitro* ispitivanjima MIK-a ukazuju na to da je doza od 10 mg/kg tjelesne težine bolja za liječenje glavnih patogena kod interdigitalne nekrobaciloze stoke.

Prema tome, na temelju dostupnih podataka, Odbor je procijenio da je indikacija "liječenje interdigitalne nekrobaciloze kod stoke" prihvatljiva pri preporučenoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine.

Objavljeni su podaci o potrošnji preostalog lijeka koji podržavaju karenciju stočnog mesa i iznutrica u razdoblju od 70 dana nakon potkožne injekcije pri preporučenoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine.

Objavljeni su podaci o potrošnji preostalog lijeka koji podržavaju karenciju mlijeka dobivena od stoke u razdoblju od 36 dana nakon potkožne injekcije pri preporučenoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine. Postoji bojazan da se lijek može nastaviti izlučivati u mlijeku u tragovima nekoliko dana nakon poroda ako se daje životinji tijekom suhostaja. Stoga je Odbor odlučio da se u odlomak 4.11 Karencija(e) unutar Sažetka opisa svojstava lijeka mora dodati sljedeća rečenica: "Ako se lijek daje kravama tijekom suhostaja (u skladu s odlomkom 4.7 sažetka opisa svojstava lijeka), mlijeko se ne smije koristiti za ljudsku konzumaciju do 36 dana nakon teljenja".

Ovce

Ispitivanja podnošljivosti jasno pokazuju da je doziranje potkožnom injekcijom tilmikozina od 20 mg/kg tjelesne težine kod janjadi (7-11 kg) bilo toksično i dovelo do ugibanja. Ovce težine 40 kg bile su otpornije i preživjele su potkožnu dozu od 150 mg/kg tjelesne težine te su pokazivale znakove ataksije i letargije. Doza od 30 mg/kg tjelesne težine dovela je do ubrzanog disanja. Ponekad (u 1 od 12 slučajeva) javila se bolna reakcija nakon potkožne injekcije tilmikozina.

Ispitivanja farmakokinetike pokazala su da koncentracije tilmikozina u plućima mogu prelaziti 2 $\mu\text{g/ml}$ dulje od 3 dana što bi bilo terapijski za bakterije *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (ranije poznata kao *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma ovipneumonia* prema *in vitro* ispitivanjima provedenim 1992. godine. Tijekom ispitivanja umjetno izazvane

¹ Kritički osvrt CMVP-a o uporabi makrolida, linkozamita i streptogramina (MLS) kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane u Europskoj uniji: razvoj otpornosti i utjecaj na zdravlje ljudi i životinja (eng. 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 Smjernice CMVP-a za sažetak opisa svojstava lijeka za antimikrobne lijekove (eng. 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

infekcije dišnih putova bakterijom *M. haemolytica*, jednokratna potkožna injekcija pri dozi od 10 mg/kg tjelesne težine dovela je do značajnog cjelokupnog poboljšanja u usporedbi s kontrolnom skupinom. Ispitivanja na ovcama koje su zaražene prirodnim putem te im je dijagnosticirana *M. haemolytica* dovela su do jasnog snižavanja tjelesne temperature, boljih rezultata dispneje i ponašanja 3. dan nakon jednokratne potkožne injekcije tilmikozina pri dozi od 10 mg/kg tjelesne težine. Nije utvrđen lošiji učinak između skupina s tilmikozinom i pozitivnih kontrola koje su činili antibiotici s dugim djelovanjem.

Odbor je procijenio da je predložena indikacija, "liječenje infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijama *M. haemolytica*", dovoljno poduprta podacima. Što se tiče bakterije *P. multocida*, na temelju dostupnih informacija za stoku, može se zaključiti da ovaj patogen mora ostati u indikaciji.

U pogledu bakterija *Haemophilus (Actinobacillus)* i *Mycoplasma* Odbor je procijenio da podaci koji trebaju podržati te patogene nisu dovoljni i nositelji odobrenja za stavljanje u promet odlučili su izostaviti bakterije *Haemophilus (Actinobacillus)* i *Mycoplasma* iz indikacije za dišne putove kod ovaca.

Nisu podastri podaci koji podržavaju pojam "kontrole". Nadalje, tekst u predloženoj indikaciji "...i drugi mikroorganizmi osjetljivi na tilmikozin" nije u skladu s preporukama kritičkog osvrta CMVP-a o makrolidima, linkozamidima i streptograminima (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ i nije usklađen sa smjernicom CVMP-a o sažetku opisa svojstava lijeka za antimikrobne lijekove (EMA/CVMP/SAGAM/383441/383441)².

Prema tome, Odbor je na temelju dostupnih podataka odlučio da prihvatljiva indikacija za dišne putove za ovce pri preporučenoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine treba glasiti: "Liječenje bolesti dišnih putova uzrokovano bakterijama *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*".

U pogledu liječenja trulih papaka u ovaca povezanih s bakterijama *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*, ispitivanja *in vitro* pokazala su da vrijednosti MIK-a (MIK₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) nekoliko bakterija koje uzrokuju trule papke u ovaca pokazuju osjetljivost na tilmikozin, no neki su sojevi bili otporni. Farmakokinetički podaci pokazali su da se tilmikozin dobro raspodjeljuje u koži ovaca nakon potkožne injekcije pri dozama od 5 mg/kg tjelesne težine ili 10 mg/kg tjelesne težine. U kliničkom terenskom ispitivanju uključujući teške slučajeve, liječenje tilmikozinom pri dozama od 5 mg/kg ili 10 mg/kg tjelesne težine dovelo je do boljeg omjera izlječenja u usporedbi s pozitivnom kontrolnom skupinom (amoksicilin 15 mg/kg tjelesne težine). Postotak relapsa bio je najniži u skupini s 10 mg/kg tjelesne težine, što dovodi do zaključka da je ta doza bolja.

Prema tome, na temelju dostupnih podataka, Odbor je procijenio da je indikacija "liječenje trulih papaka u ovaca povezano s bakterijama *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*" prihvatljiva pri preporučenoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine.

U pogledu liječenja akutnog ovčjeg mastitisa povezanog s bakterijama *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*, čini se da su patogeni *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae* osjetljivi na tilmikozin prema izmjerenim MIK vrijednostima (*S. aureus* MIC <0,25-1 µg/ml, *M. agalactiae* MIK=0,5 µg/ml). U mlijeku je 3. dan izmjerena koncentracija tilmikozina od 1,2 pokazujući koncentraciju iznad MIK vrijednosti većine patogena. U ispitivanju izazivanjem bolesti bakterijom *Staphylococcus aureus*, liječenje tilmikozinom (10 mg/kg tjelesne težine putem jednokratne potkožne injekcije) kod ovaca dovelo je do značajno manje smrtnosti i normalnijeg vimena 10. dan iako su uzorci mlijeka još uvijek bili bakteriološki pozitivni kod liječenih životinja i 10. dan. U terenskom ispitivanju koje je uključivalo ovce s mastitisom uslijed prirodne infekcije bakterijom *Mycoplasma agalactiae*, jednokratna potkožna primjena tilmikozina u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine dovela je do znatno nižih ocjena mlijeka i sveukupnih ocjena vimena u odnosu na oksitetraciklin s dugim djelovanjem. Ocjene vimena za tilmikozin i dalje su niže 10. dan, iako ne više značajno niže. CVMP je zaključio da uslijed ograničene dostupnosti alternativnog veterinarskog lijeka za ovu indikaciju i u odsustvu izvješća o sumnji na manjak učinkovitosti, indikacija "za

liječenje ovčjeg mastitisa povezanog s bakterijama *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*" treba ostati na snazi, no u izmijenjenom obliku kako bi bolje odražavala rezultate ispitivanja, odnosno u obliku "liječenje akutnog ovčjeg mastitisa povezanog s bakterijama *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*". Nepostojanje dokaza bakteriološkog izlječenja u kliničkom ispitivanju mora se navesti u Sažetku opisa svojstava lijeka u odlomku 4.4 Posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu.

Indikacija "kao pomoć u kontroli pojave enzootskog pobačaja kod ovaca uzrokovanog bakterijom *Chlamydia psittaci*" podržana je samo podacima pozitivne kontrole. Čini se kako je namjera liječenja prevencija, što nije u skladu s načelima oprezne uporabe antibiotika. Zbog zabrinutosti koju je izrazio CVMP o predloženoj indikaciji "kao pomoć u kontroli pojave enzootskog pobačaja kod ovaca uzrokovanog bakterijom *Chlamydia psittaci*", nositelji odobrenja za stavljanje u promet pristali su ukloniti sve reference na ovu indikaciju iz informacija o lijeku.

Objavljeni su podaci o potrošnji preostalog lijeka koji podržavaju karenciju ovčjeg mesa i iznutrica u razdoblju od 42 dana nakon potkožne injekcije pri preporučenoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine.

Objavljeni su podaci o potrošnji preostalog lijeka koji podržavaju karenciju ovčjeg mlijeka u razdoblju od 18 dana nakon potkožne injekcije pri preporučenoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine. Postoji bojazan da se lijek može nastaviti izlučivati u mlijeku u tragovima nekoliko dana nakon poroda ako se daje životinji tijekom suhostaja. Stoga je Odbor odlučio da se u odlomak 4.11 Karencija(e) unutar Sažetka opisa svojstava lijeka mora dodati sljedeća rečenica: "Ako se lijek daje ovcama tijekom suhostaja (u skladu s odlomkom 4.7 sažetka opisa svojstava lijeka), mlijeko se ne smije koristiti za ljudsku konzumaciju do 18 dana nakon janjenja".

Zečevi

U kliničkom ispitivanju liječenje pasteroloze provodilo se dozom od 25 mg/kg tjelesne težine. S obzirom na to da nisu podastarta ispitivanja za utvrđivanje doze kod zečeva, iz dostupnih podataka nije moguće zaključiti da se pasteroloza može liječiti preporučenim doziranjem tilmikozina od 10 mg/kg tjelesne težine. *Bordetella bronchiseptica* nije izolirana ni u jednom kliničkom ili pretkliničkom ispitivanju i s ovom bakterijom nisu provedena *in vitro* ispitivanja. *Staphylococcus aureus* nije izoliran ni u jednom pretkliničkom ili kliničkom ispitivanju.

Drugo kliničko ispitivanje koje je istraživalo učinkovitost tilmikozina protiv reproduktivnih bolesti nije pokazalo smanjeni učinak u odnosu na pozitivnu kontrolu (penicilin u kombinaciji s aminoglikozidom), no nisu bile uključene negativne kontrole. Stoga je teško procijeniti učinkovitost tilmikozina jer nije provedena bakteriološka dijagnostika te su oba lijeka, tilmikozin i pozitivna kontrola, primijenjena kao preventivno sredstvo, pet dana prije poroda.

Općenito se može zaključiti da je prijavljeno minimalno podataka koji bi podržali predloženu indikaciju kod zečeva ili da su takvi podaci nedostatni.

Nadalje, granica sigurnosti nije u skladu sa sigurnom uporabom lijeka kod zečeva s obzirom na to da se mora primijeniti vrlo maleni volumen. Kad se primjenjuje putem injekcije, tilmikozin ima malu granicu sigurnosti. Stoga je CVMP 2005. godine ograničio uporabu lijeka Micotil na ovce koje su teže od 15 kg i odredio da ga smiju primjenjivati samo veterinari kirurzi (referentni postupak pod Člankom 35 Direktive 2001/82/EZ za Micotil 300 (EMEA/V/A/010)). Čini se da je teško istovremeno postojanje ograničenja za ovce i odobrenja za zečeve koji teže ispod 5 kg (zečevi se obično kolju pri težini od 2,5 kg). Doziranje je 10 mg tilmikozina po kilogramu tjelesne težine što odgovara 1 ml lijeka po 30 kg tjelesne težine. Zečici tjelesne težine od 5 kg potrebna je doza od 0,1 ml lijeka, a zecu u rastu oko 0,05 ml. Zbog takve male količine lijeka postoji opasnost od predoziranja.

S obzirom na procjenu prethodno navedenih podataka i ozbiljnu zabrinutost CVMP-a u vezi s uporabom lijeka u ciljanoj vrsti zečeva, nositelji odobrenja za stavljanje u promet pristali su ukloniti sve reference na zečeve iz informacija o lijeku.

3. Procjena koristi i rizika

Brojna ispitivanja pokazala su da je 10 mg tilmikozina/kg tjelesne težine učinkovito protiv bolesti dišnog sustava izazvanih bakterijama *M. haemolytica* i *P. multocida* kod stoke i ovaca.

Budući da su vrijednosti MIK-a za bakteriju *M. haemolytica* pokazale trend povećanja u posljednjem desetljeću, podaci za MIK₉₀ nedavno izoliranih europskih sojeva moraju se uključiti u odlomak 5.1 Farmakodinamička svojstva unutar Sažetka opisa svojstava lijeka.

Dostupni podaci pokazali su da je tilmikozin učinkovit u predloženoj dozi od 10 mg tilmikozina/kg tjelesne težine protiv interdigitalne nekrobaciloze kod stoke i truleži papaka kod ovaca.

Ispitivanja su pokazala da je tilmikozin u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine učinkovit protiv akutnog mastitisa kod ovaca uzrokovanog bakterijama *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae* iako nije ustanovljeno bakteriološko izlječenje. Nepostojanje dokaza bakteriološkog izlječenja u kliničkom ispitivanju mora se navesti u Sažetku opisa svojstava lijeka u odlomku 4.4 Posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu.

Zbog ozbiljne zabrinutosti koju je izrazio CVMP u vezi s uporabom lijeka kod ciljane vrste zečeva i kao "pomoć u kontroli izbijanja enzootskog pobačaja kod ovaca uzrokovanog bakterijom *Chlamydia psittaci*", nositelji odobrenja za stavljanje u promet pristali su ukloniti sve reference na zečeve i enzootski pobačaj kod ovaca iz informacija o lijeku.

U pogledu karencije kod stoke i ovaca moguća je bojazan da se lijek može nastaviti izlučivati u mlijeku u tragovima nekoliko dana nakon poroda ako se daje životinji tijekom suhostaja. Stoga se u odlomak 4.11 Karencija(e) unutar Sažetka opisa svojstava lijeka moraju dodati sljedeće rečenice: (i) "Ako se lijek daje kravama tijekom suhostaja (u skladu s odlomkom 4.7 sažetka opisa svojstava lijeka), mlijeko se ne smije koristiti za ljudsku konzumaciju do 36 dana nakon teljenja" i (ii) "Ako se lijek daje ovcama tijekom suhostaja (u skladu s odlomkom 4.7 sažetka opisa svojstava lijeka), mlijeko se ne smije koristiti za ljudsku konzumaciju do 18 dana nakon janjenja".

Ukupna ravnoteža koristi i rizika lijeka za uporabu kod stoke i ovaca ocijenjena je pozitivnom u skladu s predloženim promjenama u informacijama o lijeku (vidjeti Dodatak III).

Osnove za izmjene sažetka opisa svojstava lijeka, označavanja i upute o lijeku

S obzirom na sljedeće činjenice

- CVMP je procijenio da je cilj upućivanja bila harmonizacija sažetka opisa svojstava lijeka, označavanja i upute o lijeku;
- CVMP je pregledao sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i upute o lijeku koje su predložili nositelji odobrenja za stavljanje u promet i razmotrio je sve predane podatke;

CVMP je preporučio izmjene odobrenja za stavljanje u promet za koja su sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku navedeni u dodatku III za lijek Micotil 300 Injectie i povezana imena (vidjeti Dodatak I).

Dodatak III

Sažetak opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda, označivanje i Uputa o VMP-u

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Popuniti lokalno.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži:

Djelatna tvar:

Tilmikozin 300 mg

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Prozirna otopina.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljane vrste životinja

Goveda i ovce

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljaneciljane vrste životinja

Goveda

Liječenje respiratorne bolesti goveda povezane s *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Liječenje interdigitalne nekrobakciloze.

Ovce

Liječenje infekcija respiratornog trakta uzrokovanih *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Liječenje interdigitalne flegmone kod ovaca uzrokovane *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*.

Liječenje akutnog mastitisa kod ovaca uzrokovanog *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati intravenozno.

Ne primjenjivati intramuskularno.

Ne primjenjivati na janjadi lakšoj od 15 kg.

Ne primjenjivati na primatima

Ne primjenjivati na svinjama.

Ne primjenjivati na konjima i magarcima.

Ne primjenjivati na kozama.

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnu tvar.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Ovce

Klinička ispitivanja nisu pokazala izlječenje od bakterija kod ovaca koje boluju od akutnog mastitisa uzrokovanog *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

Ne primjenjivati na janjadi lakšoj od 15 kg jer postoji rizik od trovanja uzrokovanog predoziranje. Precizno vaganje janjadi potrebno je radi izbjegavanja predoziranja. Upotreba štrcaljke od 2 ml ili manje pomoći će u određivanju precizne doze.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Potrebno je uzeti u obzir službene, nacionalne i regionalne antimikrobne politike prilikom primjene proizvoda.

Kako biste izbjegli samo injiciranje, nemojte koristiti automatski injektor. Upotrebu proizvoda treba bazirati na testiranju na osjetljivost.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Sigurnosno upozorenja prilikom rukovanja proizvodom:

**INJEKTIRANJE TILMIKOZINA KOD LJUDI MOŽE IMATI SMRTNE
POSLJEDICE – PRIMIJENITE KRAJNI OPREZ KAKO BISTE IZBJEGLI
SLUČAJNO SAMO INJICIRANJE I SLIJEDITE TOČNO DONJE UPUTE O
PRIMJENI I SMJERNICE**

- Ovaj proizvod smije primijeniti samo veterinar
- Nikada nemojte držati štrcaljku napunjenu „naziv proizvoda (popuniti lokalno)” s postavljenom iglom. Igla treba biti priključena na štrcaljku samo kad se puni štrcaljka ili kad se primjenjuje injekcija. Štrcaljku i iglu držite uvijek odvojene.
- Nemojte upotrebljavati automatski injektor.
- Pazite da su životinje odgovarajuće obuzdane, uključujući i one koje se nalaze u blizini.
- Nemojte raditi sami prilikom primjene „naziv proizvoda (popuniti lokalno)”.
- U slučaju samo injiciranja ODMAH POTRAŽITI POMOĆ LIJEČNIKA i uzmite bočicu ili uputu o VMP-u sa sobom. Primijenite hladni oblog (ne led direktno) na mjesto injektiranja.

Dodatna sigurnosna upozorenja prilikom rukovanja proizvodom:

- Izbjegavajte kontakt s kožom i očima. Odmah isperite vodom ostatke tekućine s kože ili iz očiju.
- U kontaktu s kožom može uzrokovati preosjetljivost. Operite ruke nakon primjene.

NAPOMENA LIJEČNIKU

**INJICIRANJE TILMIKOZINA KOD LJUDI POVEZANO JE SA SMRTNIM
SLUČAJEVIMA.**

Ciljni sustav kod trovanja je kardiovaskularni sustav, a ono može biti uzrokovano blokadom kalcijevih kanala. Intravenoznu primjenu kalcijevog klorida potrebno je uzeti u obzir samo ako je potvrđena izloženost tilmikozinu.

U ispitivanjima na psima, tilmikozin je potaknuo inotropni učinak s posljedičnom tahikardijom i smanjenjem sistemskog arterijskog krvnog tlaka i arterijskog pulsog tlaka.

NEMOJTE DAVATI ADRENALIN ILI BETA-ADRENERGIČKE ANTAGONISTE KAO ŠTO JE PROPRANOLOL.

Kod svinja, smrtnost izazvana tilmikozinom potencirana je adrenalinom.

Kod pasa, intravenozno liječenje kalcijevim kloridom pokazalo je pozitivne učecaje na inotropno stanje lijevog ventrikula i neka poboljšanja vaskularnog tlaka i tahikardije.

Pretklinički podaci i izolirani klinički izvještaji pokazali su da infuzija kalcijevog klorida može pomoći u reverziji promjena krvnog tlaka i srčanih otkucaja uzrokovanih tilmikozinom.

Primjenu dobutamina također je potrebno uzeti u obzir radi pozitivnih inotropnih učecaja, iako ne utječe na tahikardiju.

Budući da tilmikozin ostaje u tkivima nekoliko dana, potrebno je pobliže promatrati kardiovaskularni sustav i potporno liječenje.

Liječnicima koji liječe pacijente izložene ovom sastojku savjetuje se da se o kliničkom tretmanu konzultiraju s Centrom za kontrolu otrovanja na: ... **odgovarajući broj telefona** (*popuniti lokalno*)

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Povremeno je moguće blago difuzno oticanje mjesta injektiranja koje nestaje za pet do osam dana. U rijetkim slučajevima, primijećeni su ležanje, gubitak koordinacije i konvulzije.

Smrtnost u goveda primijećena je nakon jednokratne intravenozne doze od 5 mg/kg tjelesne težine kao i nakon supkutane injekcije od 150 mg/kg tjelesne težine u intervalima od 72 sata. Kod svinja, intramuskularna injekcija od 20 mg/kg tjelesne težine uzrokovala je smrt. Ovce su uginule nakon jednokratne intravenozne injekcije od 7,5 mg/kg tjelesne težine.

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesjenja

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena za vrijeme graviditeta.

Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinarara.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Primijećene su interakcije između makrolida i ionofora kod određenih vrsta životinja.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Samo za primjenu putem supkutane injekcije.

Primijenite 10 mg tilmikozina po kg tjelesne težine (što odgovara 1 ml „naziv proizvoda (*popuniti lokalno*)” po 30 kg tjelesne težine).

Goveda:

Način i putevi primjene:

Izvučite potrebnu dozu iz bočice i uklonite štrcaljku s igle tako da igla ostane u bočici. Kad trebate liječiti više životinja, ostavite iglu u bočici kako biste izvukli sljedeće doze. Obuzdajte životinju i uvucite odvojenu iglu supkutano na mjestu injektiranja najbolje u kožni nabor grudnog koša iza lopatice. Priključite štrcaljku na iglu i injektirajte u bazu kožnog nabora. Nemojte injektirati više od 20 ml po mjestu injektiranja.

Ovce:**Način i putevi primjene:**

Precizno vaganje janjadi potrebno je radi izbjegavanja predoziranja. Upotreba štrcaljke od 2 ml ili manje pomoći će u određivanju precizne doze.

Izvučite potrebnu dozu iz bočice i uklonite štrcaljku s igle tako da igla ostane u bočici. Obuzdajte ovcu dok se naginjete nad njom i uvucite odvojenu iglu supkutano na mjesto injektiranja, odnosno u kožni nabor grudnog koša iza lopatice. Pričvrstite štrcaljku na iglu i injektirajte u bazu kožnog nabora. Nemojte injektirati više od 2 ml po mjestu injektiranja.

Ako nema poboljšanja nakon 48 sati, potrebno je potvrditi dijagnozu.

Izbjegavajte kontaminiranje bočice za vrijeme primjene. Bočicu je potrebno vizualno pregledati radi detekcije strani tvari i/ili abnormalnog fizičkog izgleda. U bilo kojem od ta dva slučaja, bacite bočicu.

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno**1.**

Kod goveda, supkutane injekcije od 10, 30 i 50 mg/kg tjelesne težine, ponovljene tri puta u intervalu od 72 sata nisu uzrokovale smrt. Kao što se i očekivalo, na mjestu injektiranja pojavio se edem. Jedina ozljeda primijećena na autopsiji bila je nekroza miokarda u grupi tretiranoj s 50 mg/kg tjelesne težine.

Doze od 150 mg/kg tjelesne težine, primijenjeno supkutano u intervalu od 72 sata uzrokovale su smrt. Primijećen je edem na mjestu injektiranja, i jedina ozljeda koja se mogla odrediti bila je blaga nekroza miokarda. Ostali primijećeni simptomi bili su: poteškoće s kretanjem, smanjen tek i tahikardija.

Kod ovaca, jednokratne injekcije (otprilike 30 mg/kg tjelesne težine) mogu uzrokovati blagi porast brzine disanja. Veće doze (150 mg/kg tjelesne težine) uzrokovale su ataksiju, letargiju i nemogućnost podizanja glave.

Smrt se pojavljivala nakon primjene jedne jednokratne injekcije od 5 mg/kg tjelesne težine kod goveda i 7,5 mg/kg tjelesne težine kod ovaca.

4.11 Karencija(e)**Goveda:**

Meso i iznutrice: 70 dana

Mlijeko: 36 dana

Ako se proizvod primjenjuje na kravama za vrijeme suhostaja ili gravidnim mliječnim junicama (u skladu s gornjim poglavljem 4.7), mlijeko se ne smije koristiti u ljudskoj prehrani do 36 dana nakon teljenja.

Ovce:

Meso i iznutrice: 42 dana

Mlijeko: 18 dana

Ako se proizvod primjenjuje na ovcama za vrijeme suhostaja ili gravidnim ovcama (u skladu s gornjim poglavljem 4.7), mlijeko se ne smije koristiti u ljudskoj prehrani do 18 dana nakon janjenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lijek za sistemsku upotrebu, makrolidi.

ATCvet Kod: QJ01FA91

5.1 Farmakodinamička svojstva

Tilmikozin je prvenstveno baktericidni polusintetički antibiotik iz grupe makrolida. Vjeruje se da utječe na sintezu proteina. Ima bakteriostatsko djelovanje, ali pri velikim koncentracijama može biti baktericidan. Antibakterijska aktivnost predominantno cilja gram-pozitivne mikroorganizme s aktivnošću usmjerenom protiv određenih gram-negativnih mikroorganizama i mikoplazme goveđeg i ovčjeg porijekla. Naročito je njegova aktivnost dokazana protiv sljedećih mikroorganizama:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* i mikoplazme goveđeg i ovčjeg porijekla.

Minimalna koncentracija inhibicije izmjerena nedavno (2009-2012) izolirala je europski terenski soj, porijeklom iz goveđe bolesti.

Vrste bakterija	MIC (µg/ml) raspon	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 za kliničko-laboratorijske standarde (CLSI) postavio je kriterije za tumačenje tilmikozin protiv *M. haemolytica* goveđeg porijekla i naročito goveđe respiratorne bolesti kao $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = osjetljiv, $16 \mu\text{g/ml}$ = umjereno osjetljiv i $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = rezistentan. CLSI danas nema kriterije za tumačenje za *P. multocida* goveđeg porijekla, međutim takvi kriteriji postoje za *P. multocida* svinjskog porijekla, specifične svinjske respiratorne bolesti kao $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = osjetljiv i $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = rezistentan.

Znanstveni dokazi sugeriraju da makrolidi djeluju sinergijski s imunološkim sustavom domaćina. Izgleda da makrolidi osnažuju fagocitno ubijanje bakterija.

Nakon oralne ili parenteralne primjene tilmikozina glavni ciljni sustav kod trovanja je srce. Primarni kardiološki utjecaji su pojačani otkucaji srca (tahikardija) i smanjena kontraktilnost (negativna inotropija). Kardiovaskularna toksičnost možda je uzrokovana blokadom kalcijjskih kanala.

Kod pasa, liječenje s CaCl_2 pokazalo je pozitivne utjecaje na inotropno stanje lijevog ventrikula nakon primjene tilmikozina i poneke promjene u vaskularnom tlaku i otkucajima srca. Dobutamin djelomično neutralizira negativne inotropne utjecaje uzrokovane tilmikozinom kod pasa. Beta adrenergični antagonisti kao što su propranolol pogoršali su negativnu inotropiju tilmikozina kod pasa.

Intramuskularna injekcija kod svinja od 10 mg tilmikozina/kg tjelesne težine uzrokovala je ubrzano disanje, emezu i konvulzije; 20 mg/kg tjelesne težine rezultiralo je smrtnošću 3 od 4 svinje, a 30 mg/kg tjelesne težine uzrokovalo je smrt sve 4 testirane svinje. Intravenozna injekcija 1 ml epinefrina (1/1000) 2 do 6 puta, nakon primjene intravenozne injekcije od 4,5 do 5,6 mg tilmikozina/kg tjelesne težine rezultiralo je smrću svih 6 testiranih svinja. Sve svinje kojima je primijenjeno 4,5 do 5,6 mg tilmikozina/kg tjelesne težine intravenozno bez epinefrina su preživjele. Ovi rezultati sugeriraju da epinefrin primijenjen intravenozno može biti kontraindiciran.

Primijećena je križna rezistencija između tilmikozina i ostalih makrolida i linkomicina.

5.2 Farmakokinetički podaci

Apsorpcija: Provedeno je nekoliko ispitivanja. Rezultati su pokazali da su glavni parametri prilikom preporučene primjene supkutane injekcije dorzo-lateralno u prsa teladi i ovaca:

	Brzina doze	Tmax	Cmax
Goveda: Novorođena telad Tovljena goveda	10 mg/kg tjelesne težine 10 mg/kg tjelesne težine	1 sat 1 sat	1,55 µg/ml 0,97 µg/ml
Ovce 40 kg težine 28-50 kg težine	10 mg/kg tjelesne težine 10 mg/kg tjelesne težine	8 sati 8 sati	0,44 µg/ml 1,18 µg/ml

Raspodjela: Nakon primjene supkutanom injekcijom, tilmikozin se raspodjeljuje u cijelom tijelu, ali su naročito visoke razine pronađene u plućima.

Biotransformacija: Formirano je nekoliko metabolita, a predominantni je identificiran kao T1 (N-dimetil tilmikozin). Međutim, većina tilmikozina izlučuje se nepromijenjena.

Eliminacija: Nakon supkutane injekcije, tilmikozin se uglavnom izlučuje preko žuči u izmet, ali se jedan mali dio izlučuje kroz urin. Poluvrijeme eliminacije nakon supkutane injekcije kod goveda je 2-3 dana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Propilen glikol
Fosforna kiselina (za prilagodbu pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 2 godine
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Zaštititi od direktnog sunčevog svjetla.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Staklene bočice jantarne boje (tip I ili tip II) od 25 ml, 50 ml, 100 ml ili 250 ml, zapečaćene gumenim čepom ili aluminijskim pečatom. Svaka bočica pakirana je u karton.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrijebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

VMP ne treba odlagati u otpadne vode jer to može biti opasno za ribe i druge vodene organizme.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Popuniti lokalno.

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Popuniti lokalno.

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Popuniti lokalno.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Popuniti lokalno.

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Popuniti lokalno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Kartonska kutija

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Popuniti lokalno.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH I DRUGIH TVARI

Tilmikozin 300 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. CILJANECILJANE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda i ovce

6. INDIKACIJA(E)

Goveda

Liječenje respiratorne bolesti goveda povezane s *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Liječenje interdigitalne nekrobakciloze.

Ovce

Liječenje infekcija respiratornog trakta uzrokovanih *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Liječenje interdigitalne flegmone kod ovaca uzrokovane *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*.

Liječenje akutnog mastitisa kod ovaca uzrokovanog *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

SAMO ZA PRIMJENU PUTEM SUPKUTANE INJEKCIJE.

Prije primjene pročitati preklapljenu etiketu ili uputu o VMP-u.

Potrebno je uzeti u obzir službene nacionalne i regionalne antimikrobne politike prilikom primjene proizvoda.

Kako biste izbjegli samo injiciranje, nemojte koristiti automatski injektor.

Upotrebu proizvoda treba bazirati na testiranju na osjetljivost.

Izbjegavajte kontaminiranje bočice za vrijeme primjene. Bočicu je potrebno vizualno pregledati radi detekcije strani tvari i/ili abnormalnog fizičkog izgleda. U bilo kojem od ta dva slučaja, bacite bočicu.

Primijenite 10 mg tilmikozina po kg tjelesne težine (što odgovara 1 ml „naziv proizvoda (popuniti lokalno)“ po 30 kg tjelesne težine).

Ne primjenjivati na janjadi lakšoj od 15 kg jer postoji rizik od trovanja uzrokovanog predoziranje.

Precizno vaganje janjadi potrebno je radi izbjegavanja predoziranja. Upotreba štrcaljke od 2 ml ili manje pomoći će u određivanju precizne doze.

Ako nema poboljšanja nakon 48 sati, potrebno je potvrditi dijagnozu.

8. KARENCIJA

Goveda:

Meso i iznutrice: 70 dana

Mlijeko: 36 dana

Ovce:

Meso i iznutrice: 42 dana

Mlijeko: 18 dana

9. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne primjenjivati intravenozno. Intravenozne injekcije kod goveda i ovaca imale su smrtni ishod.

Ne primjenjivati intramuskularno.

Ne primjenjivati na janjadi lakšoj od 15 kg.

Ne primjenjivati na konjima, magarcima, svinjama, kozama ili primatima. Primjena proizvoda na kozama i svinjama rezultirala je smrtnim ishodom.

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.

Sigurnosna upozorenja prilikom rukovanja proizvodom

**INJEKTIRANJE TILMIKOZINA KOD LJUDI MOŽE IMATI SMRTNE
POSLJEDICE - PRIMIJENITE KRAJNJI OPREZ KAKO BISTE IZBJEGLI
SLUČAJNO SAMO INJICIRANJE I SLIJEDITE TOČNO DONJE UPUTE O
PRIMJENI I SMJERNICE**

- Ovaj proizvod smije primijeniti samo veterinar.
- Nikada nemojte držati štrcaljku napunjenu „naziv proizvoda (popuniti lokalno)“ s postavljenom iglom. Igla treba biti priključena na štrcaljku samo kad se puni štrcaljka ili kad se primjenjuje injekcija. Štrcaljku i iglu držite uvijek odvojene.
- Nemojte upotrebljavati automatski injektor.
- Pazite da su životinje odgovarajuće obuzdane, uključujući i one koje se nalaze u blizini.
- Nemojte raditi sami prilikom primjene „naziv proizvoda (popuniti lokalno)“.
- U slučaju samo injiciranja ODMAH POTRAŽITI POMOĆ LIJEČNIKA i uzmite bočicu ili uputu o VMP-u sa sobom. Primijenite hladni oblog (ne led direktno) na mjesto injektiranja.

NAPOMENA LIJEČNIKU: molimo pogledajte etiketu proizvoda ili uputu o VMP-u za pojediniosti.

Dodatna sigurnosna upozorenja prilikom rukovanja proizvodom:

- Izbjegavajte kontakt s kožom i očima. Odmah isperite vodom ostatke tekućine s kože ili iz očiju.
- U kontaktu s kožom može uzrokovati preosjetljivost. Operite ruke nakon primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon što se otvori, upotrijebiti u roku od 28 dana.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Zaštititi od direktnog sunčevog svjetla.

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTRIJEBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

13. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama.
Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Popuniti lokalno

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Popuniti lokalno

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKOVANJU

Staklena bočica – osnovna etiketa (podaci na preklopljenoj etiketi isti su kao i oni na uputi o VMP-u)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Popuniti lokalno.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH I DRUGIH TVARI

Tilmikozin 300 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. CILJANE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda i ovce

6. INDIKACIJA(E)

Goveda

Liječenje infekcija respiratornog trakta uzrokovanih *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Liječenje interdigitalne nekrobakciloze.

Ovce

Liječenje infekcija respiratornog trakta uzrokovanih *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Liječenje interdigitalne flegmone kod ovaca *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*.

Liječenje akutnog mastitisa kod ovaca uzrokovanog *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

SAMO ZA PRIMJENU PUTEM SUPKUTANE INJEKCIJE.

Prije primjene pročitati preklopljenu etiketu ili uputu o VMP-u.

8. KARENCIJA

Radi pojedinosti pročitajte preklopljenu etiketu ili uputu o VMP-u.

9. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sigurnosna upozorenja prilikom rukovanja proizvodom

**INJEKTIRANJE TILMIKOZINA KOD LJUDI MOŽE IMATI SMRTNE
POSLEDICE - PRIMIJENITE KRAJNI OPREZ KAKO BISTE IZBJEGLI
SLUČAJNO SAMO INJICIRANJE I SLIJEDITE TOČNO DONJE UPUTE O
PRIMJENI I SMJERNICE**

- Ovaj proizvod smije primijeniti samo veterinar
- Nikada nemojte držati štrcaljku napunjenu „*naziv proizvoda (popuniti lokalno)*” s postavljenom iglom. Igla treba biti priključena na štrcaljku samo kad se puni štrcaljka ili kad se primjenjuje injekcija. Štrcaljku i iglu držite uvijek odvojene.
- Nemojte upotrebljavati automatski injektor.
- Pazite da su životinje odgovarajuće obuzdane, uključujući i one koje se nalaze u blizini.
- Nemojte raditi sami prilikom primjene „*naziv proizvoda (popuniti lokalno)*”.
- U slučaju samo injiciranja ODMAH POTRAŽITI POMOĆ LIJEČNIKA i uzmite bočicu ili uputu o VMP-u sa sobom. Primijenite hladni oblog (ne led direktno) na mjesto injektiranja.

NAPOMENA LIJEČNIKU: molimo pogledajte etiketu proizvoda ili uputu o VMP-u za pojedinosti.

10. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon što se otvori, upotrijebiti u roku od 28 dana.

Datum odlaganja.....

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Zaštititi od direktnog sunčevog svjetla.

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTRIJEBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

13. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama.

Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan dosega i pogleda djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Popuniti lokalno.

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Popuniti lokalno.

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot

B. UPUTA O VMP

UPUTA O VMP ZA:

Naziv proizvoda (popuniti lokalno)

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

Popuniti lokalno

Nositelj odobrenja za proizvodnju odgovoran za puštanje serije u promet:

Popuniti lokalno

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Popuniti lokalno

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Tilmikozin 300 mg/ml

4. INDIKACIJE

Goveda

Liječenje respiratorne bolesti goveda povezane s *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Liječenje interdigitalne nekrobakiloze.

Ovce

Liječenje infekcija respiratornog trakta uzrokovane *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Liječenje interdigitalne flegmone kod ovaca uzrokovane *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*.

Liječenje akutnog mastitisa kod ovaca uzrokovanog *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne primjenjivati intravenozno.

Ne primjenjivati intramuskularno.

Ne primjenjivati na janjadi lakšoj od 15 kg.

Ne primjenjivati na primatima

Ne primjenjivati na svinjama.

Ne primjenjivati na konjima i magarcima.

Ne primjenjivati na kozama.

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnu tvar.

6. NUSPOJAVE

Povremeno je moguće blago difuzno oticanje mjesta injektiranja koje nestaje za pet do osam dana. U rijetkim slučajevima, primijećeni su ležanje, gubitak koordinacije i konvulzije.

Smrtnost goveda primijećena je nakon jednokratne intravenozne doze od 5 mg/kg tjelesne težine kao i nakon supkutane injekcije od 150 mg/kg tjelesne težine u intervalima od 72 sata. Kod svinja, intramuskularna injekcija od 20 mg/kg tjelesne težine uzrokovala je smrt. Ovce su uginule nakon jednokratne intravenozne injekcije od 7,5 mg/kg tjelesne težine.

Ako zamijetite bilo koju ozbiljnu nuspojavu ili druge nuspojave koje nisu opisane u uputi o VMP, molimo obavijestite svog veterinara.

7. CILJANE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda i ovce.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

SAMO ZA PRIMJENU PUTEV SUPKUTANE INJEKCIJE.

Primijenite 10 mg tilmikozina po kg tjelesne težine (što odgovara 1 ml „naziv proizvoda (popuniti lokalno)“ po 30 kg tjelesne težine).

Goveda:

Način i putevi primjene:

Izvučite potrebnu dozu iz bočice i uklonite štrcaljku s igle tako da igla ostane u bočici. Kad trebate liječiti više životinja, ostavite iglu u bočici kako biste izvukli sljedeće doze. Obuzdajte životinju i uvucite odvojenu iglu supkutano na mjestu injektiranja najbolje u kožni nabor grudnog koša iza lopatice. Priključite štrcaljku na iglu i injektirajte u bazu kožnog nabora. Nemojte injektirati više od 20 ml po mjestu injektiranja.

Ovce:

Način i putevi primjene:

Precizno vaganje janjadi potrebno je radi izbjegavanja predoziranja. Upotreba štrcaljke od 2 ml ili manje pomoći će u određivanju precizne doze.

Izvučite potrebnu dozu iz bočice i uklonite štrcaljku s igle tako da igla ostane u bočici. Obuzdajte ovcu dok se naginjete nad njom i uvucite odvojenu iglu supkutano na mjesto injektiranja, odnosno u kožni nabor grudnog koša iza lopatice. Pričvrstite štrcaljku na iglu i injektirajte u bazu kožnog nabora. Nemojte injektirati više od 2 ml po mjestu injektiranja.

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Potrebno je uzeti u obzir službene nacionalne i regionalne antimikrobne politike prilikom primjene proizvoda.

Kako biste izbjegli samo injiciranje, nemojte koristiti automatski injektor.

Upotrebu proizvoda treba bazirati na testiranju na osjetljivost.

Ako nema poboljšanja nakon 48 sati, potrebno je potvrditi dijagnozu.

Izbjegavajte kontaminiranje bočice za vrijeme primjene. Nemojte upotrebljavati „naziv proizvoda (popuniti lokalno)“ ako primijetite strane tvari i/ili abnormalni fizički izgled.

10. KARENCIJA

Goveda:

Meso i iznutrice: 70 dana

Mlijeko: 36 dana

Ako se proizvod primjenjuje na kravama za vrijeme suhostaja ili gravidnim mliječnim junicama, mlijeko se ne smije koristiti u ljudskoj prehrani do 36 dana nakon teljenja.

Ovce:

Meso i iznutrice: 42 dana

Mlijeko: 18 dana

Ako se proizvod primjenjuje na ovcama za vrijeme suhostaja ili gravidnim ovcama, mlijeko se ne smije koristiti u ljudskoj prehrani do 18 dana nakon janjenja.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

Zaštititi od direktnog sunčevog svjetla.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi i kutiji poslije EXP.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja spremnika: 28 dana

Nemojte upotrebljavati „naziv proizvoda (popuniti lokalno)” ako primijetite strane tvari i/ili abnormalni fizički izgled.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku vrstu ciljnih životinja:

Ovce

Klinička ispitivanja nisu pokazala izlječenje od bakterija kod ovaca koje boluju od akutnog mastitisa uzrokovanog *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

Ne primjenjivati na janjadi lakšoj od 15 kg jer postoji rizik od trovanja uzrokovanog predoziranje. Precizno vaganje janjadi potrebno je radi izbjegavanja predoziranja. Upotreba štrcaljke od 2 ml ili manje pomoći će u određivanju precizne doze.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Sigurnosna upozorenja prilikom rukovanja proizvodom

**INJEKTIRANJE TILMIKOZINA KOD LJUDI MOŽE IMATI SMRTNE
POSLJEDICE – PRIMIJENITE KRAJNI OPREZ KAKO BISTE IZBJEGLI
SLUČAJNO SAMO INJICIRANJE I SLIJEDITE TOČNO DONJE UPUTE O
PRIMJENI I SMJERNICE**

- Ovaj proizvod smije primijeniti samo veterinar.
- Nikada nemojte držati štrcaljku napunjenu „naziv proizvoda (popuniti lokalno)” s postavljenom iglom. Igla treba biti priključena na štrcaljku samo kad se puni štrcaljka ili kad se primjenjuje injekcija. Štrcaljku i iglu držite uvijek odvojene.

- Nemojte upotrebljavati automatski injektor.
- Pazite da su životinje odgovarajuće obuzdane, uključujući i one koje se nalaze u blizini.
- Nemojte raditi sami prilikom primjene „*naziv proizvoda (popuniti lokalno)*”.
- U slučaju samo injiciranja ODMAH POTRAŽITI POMOĆ LIJEČNIKA i uzmite bočicu ili uputu o VMP-u sa sobom. Primijenite hladni oblog (ne led direktno) na mjesto injektiranja.

Dodatna sigurnosna upozorenja prilikom rukovanja proizvodom:

- Izbjegavajte kontakt s kožom i očima. Odmah isperite vodom ostatke tekućine s kože ili iz očiju.
- U kontaktu s kožom može uzrokovati preosjetljivost. Operite ruke nakon primjene.

NAPOMENA LIJEČNIKU

INJICIRANJE TILMIKOZINA KOD LJUDI POVEZANO JE SA SMRTNIM SLUČAJEVIMA.

Ciljni sustav kod trovanja je kardiovaskularni sustav, a ono može biti uzrokovano blokadom kalcijevih kanala. Intravenoznu primjenu kalcijevog klorida potrebno je uzeti u obzir samo ako je potvrđena izloženost tilmikozinu.

U ispitivanjima na psima, tilmikozin je potaknuo inotropni učinak s posljedičnom tahikardijom i smanjenjem sistemskog arterijskog krvnog tlaka i arterijskog pulsog tlaka.

NEMOJTE DAVATI ADRENALIN ILI BETA-ADRENERGIČKE ANTAGONISTE KAO ŠTO JE PROPRANOLOL.

Kod svinja, smrtnost izazvana tilmikozinom potencirana je adrenalinom.

Kod pasa, intravenozno liječenje kalcijevim kloridom pokazalo je pozitivne utjecaje na inotropno stanje lijevog ventrikula i neka poboljšanja vaskularnog tlaka i tahikardije.

Preklinički podaci i izolirani klinički izvještaji pokazali su da infuzija kalcijevog klorida može pomoći u reverziji promjena krvnog tlaka i srčanih otkucaja uzrokovanih tilmikozinom.

Primjenu dobutamina također je potrebno uzeti u obzir radi pozitivnih inotropnih utjecaja, iako ne utječe na tahikardiju.

Budući da tilmikozin ostaje u tkivima nekoliko dana, potrebno je pobliže promatrati kardiovaskularni sustav i potpuno liječenje.

Liječnicima koji liječe pacijente izložene ovom sastojku savjetuje se da se o kliničkom tretmanu konzultiraju s Centrom za kontrolu otrovanja na: ... **odgovarajući broj telefona** (*popuniti lokalno*)

Graviditet:

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena za vrijeme graviditeta. Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Kod goveda, supkutane injekcije od 10, 30 i 50 mg/kg tjelesne težine, ponovljene tri puta u intervalu od 72 sata nisu uzrokovale smrt. Kao što se i očekivalo, na mjestu injektiranja pojavio se edem. Jedina ozljeda primijećena na autopsiji bila je nekroza miokarda u grupi tretiranoj s 50 mg/kg tjelesne težine.

Doze od 150 mg/kg tjelesne težine, primijenjeno supkutano u intervalu od 72 sata uzrokovale su smrt. Primijećen je edem na mjestu injektiranja i jedina ozljeda koja se mogla odrediti bila je blaga nekroza miokarda. Ostali primijećeni simptomi bili su: poteškoće s kretanjem, smanjen tek i tahikardija.

Kod ovaca, jednokratne injekcije (otprilike 30 mg/kg tjelesne težine) mogu uzrokovati blagi porast brzine disanja. Veće doze (150 mg/kg tjelesne težine) uzrokovale su ataksiju, letargiju i nemogućnost podizanja glave.

Smrt se pojavljivala nakon primjene jedne jednokratne injekcije od 5 mg/kg tjelesne težine kod goveda i 7,5 mg/kg tjelesne težine kod ovaca.

Inkompatibilnosti

U nedostatku kompatibilnih ispitivanja, ovaj VMP ne smije se miješati s ostalim VMP.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTRIJEBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Lijekovi se ne smiju odlagati u otvorene vode ili kućni otpad.

Pitajte vašeg veterinara kako odlagati lijekove koji vam više nisu potrebni. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA

Popuniti lokalno.

15. OSTALE INFORMACIJE

“*naziv proizvoda (popuniti lokalno)*” pakiran je u staklene bočice jantarne boje (tip I ili tip II) od 25 ml, 50 ml, 100 ml ili 250 ml, zapečaćene gumenim stoperom ili aluminijskim pečatom. Svaka bočica pakirana je u karton. Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.