

I priedas

Veterinarinio vaisto pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, rinkodaros teisės turėtojų valstybėse narėse sąrašas

Valstybė narė ES / EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Austrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels AUSTRIJA	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Švirkšti po oda
Belgija	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIJA	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, avys	Švirkšti po oda
Čekijos Respublika	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	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Švirkšti po oda
Vokietija	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen VOKIETIJA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Švirkšti po oda
Prancūzija	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex PRANCŪZIJA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Švirkšti po oda
Graikija	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIJA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, avys	Švirkšti po oda

Valstybė narė ES / EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Ispanija	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ISPANIJA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Švirkšti po oda
Vengrija	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIJA	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Švirkšti po oda
Airija	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL JUNGTINĖ KARALYSTĖ	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, avys	Švirkšti po oda
Italija	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITALIJA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, avys, triušiai	Švirkšti po oda
Nyderlandai	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten NYDERLANDAI	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, avys	Švirkšti po oda
Portugalija	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGALIJA	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Švirkšti po oda

Valstybė narė ES / EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Jungtinė Karalystė	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL JUNGTINĖ KARALYSTĖ	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, avys	Švirkšti po oda

II priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas iš dalies keisti vaisto
aprašą, ženklimą ir informacinį lapelį**

Micotil 300 mg/ml Injectie ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Micotil 300 Injectie – tai 300 mg/ ml stiprumo švirksčiamasis tirpalas, kurio sudėtyje yra tilmikozino. Tilmikozinas yra iš tilozino sintetinamas makrolidų grupės antibiotikas, kurio antibakterinio veikimo spektras panašus į tilozino, bet kuris stipriau veikia bakterijas *Pasteurella multocida* ir *Mannheimia haemolytica*. Micotil 300 Injectie ir susiję pavadinimai yra veterinariniai vaistai, kuriuos leidžiama naudoti gydant įvairiomis tilmikozinui jautrių mikroorganizmų sukeliomomis infekcijomis sergančius paskirties rūšių gyvūnus – galvijus, avis ir triušius.

2012 m. balandžio 24 d. Nyderlandai, vadovaudamiesi iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 34 straipsnio 1 dalimi, nusiuntė Europos vaistų agentūros Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP) kreipimosi pranešimą dėl Micotil 300 mg/ml Injectie ir susijusių pavadinimų. Nyderlandai kreipėsi į CVMP, ES valstybėms narėms priėmus skirtingus nacionalinius sprendimus, dėl kurių atsirado skirtumų Micotil 300 mg/ml Injectie ir susijusių pavadinimų preparato informaciniuose dokumentuose.

Esamuose vaisto aprašuose daugiausia skiriasi informacija, susijusi su:

- paskirties gyvūnų rūšimis;
- indikacijomis;
- dozavimu;
- išlauka.

2. Turimų duomenų aptarimas

Galvijai

Pateikti kelių laikotarpių (2002–2004, 2004–2006 ir 2009–2013) iš kvėpavimo liga sergančių galvijų išskirtų europinių izoliatų *in vitro* mikrobiologinių tyrimų su tilmikozinu duomenys. Ištyrus šių izoliatų mažiausią slopinamąją koncentraciją (MSK), *Pasteurella multocida* MSK padidėjimo nenustatyta (97 proc. izoliatų buvo jautrūs tilmikozinui), taigi, įvertinus pateiktus duomenis, nenustatyta jokių vieno iš svarbiausių galvijų kvėpavimo ligų sukėlėjų atsparumo didėjimo tendencijų. Per pastarąjį dešimtmetį šiek tiek padidėjo *Mannheimia haemolytica* izoliatų MSK, tačiau dauguma izoliatų (83 proc.) buvo kliniškai jautrūs tilmikozinui. Į vaisto aprašo 5.1 skyrių „Farmakodinaminės savybės“ reikėtų įtraukti neseniai išskirtų europinių padermių bakterijų 90 proc. MSK (MSK₉₀) duomenis.

Per 20 metų natūraliomis sąlygomis buvo atlikta daug tyrimų su natūraliai užsikrėtusiais, pneumonija sergančiais įvairaus amžiaus veršeliais; iš jų duomenų matyti, kad tilmikozinas nėra prastesnis už kitas veiksmingas kontrolines gydymo priemones – ilgalaikio poveikio antibiotikus ar dviejų antibiotikų derinius. Šių tyrimų metu atlikti bakteriologiniai nosies tepinėlių ir plaučių audinių tyrimai parodė, kad pagrindiniai veršelių pneumonijos sukėlėjai yra *M. haemolytica* ir *P. multocida*.

Komitetas laikėsi nuomonės, kad pasiūlyta indikacija „*M. haemolytica* ir *P. multocida* sukeliamų kvėpavimo takų infekcijų gydymas“ buvo tinkamai pagrįsta duomenimis.

Dėl bakterijų *Haemophilus (Actinobacillus)* ir mikoplazmų komitetas laikėsi nuomonės, kad duomenų su šiais dviem ligų sukėlėjais susijusioms indikacijoms pagrįsti nepakanka, todėl rinkodaros teisės turėtojai sutiko išbraukti *Haemophilus (Actinobacillus)* ir mikoplazmas iš galvijų kvėpavimo ligų indikacijos.

Duomenų termino „kontrolė“ vartojimui pagrįsti nebuvo pateikta. O pasiūlytos indikacijos tekstas „...ir kitų tilmikozinui jautrių mikroorganizmų“ prieštarauja CVMP svarstymų dokumente dėl makrolidų, linkozamidų ir streptograminų (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ pateiktoms rekomendacijoms ir neatitinka CVMP gairių dėl antimikrobinių vaistų aprašo (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Taigi, remdamasis turimais duomenimis, komitetas laikėsi nuomonės, jog priimtina ir tikslesnė galvijų kvėpavimo ligų gydymo rekomenduojama 10 mg/kg kūno svorio doze indikacija turėtų būti formuluojama taip: „Su *Mannheimia haemolytica* ir *Pasteurella multocida* susijusios galvijų kvėpavimo ligos gydymas“.

Dėl galvijų interdigitalinės nekrobacilozės gydymo, iš *in vitro* tyrimų matyti, kad daugumos svarbiausių padermių galvijų interdigitalinės nekrobacilozės (išskyrus treponemų sukeltas infekcijas) sukėlėjų MSK (50 proc. MSK (MIC₅₀) <0,25–0,5 µg/ml) poodiniame riebaliniame sluoksnyje galima pasiekti į poodį sušvirktus vieną 10 mg/kg kūno svorio tilmikozino dozę.

Atliekant klinišnius tyrimus buvo gydomi natūraliai interdigitaline nekrobaciloze užsikrėtę galvijai, kuriems bakteriologinė diagnozė nebuvo nustatyta. Atsižvelgiant į turimus duomenis, atrodo, kad rekomenduojamas 5–10 mg/kg kūno svorio dozės intervalas yra pagrįstas, tačiau farmakokinetiniai tyrimai ir *in vitro* MSK tyrimai leidžia manyti, jog siekiant išnaikinti pagrindinius galvijų interdigitalinės nekrobacilozės sukėlėjus, būtų geriau naudoti 10 mg/kg kūno svorio dozę.

Taigi, remdamasis turimais duomenimis, komitetas laikėsi nuomonės, jog naudojant rekomenduojamą 10 mg/kg kūno svorio dozę, preparato indikacija „galvijų interdigitalinės nekrobacilozės gydymas“ yra priimtina.

Pateikti likučių pasišalinimo iš audinių duomenys patvirtino, kad į poodį sušvirktus rekomenduojamą 10 mg/kg kūno svorio dozę, galvijų skerdienai ir subproduktams reikėtų taikyti 70 parų išlauką.

Buvo pateikti likučių pasišalinimo iš audinių duomenys, kurie patvirtino, kad į poodį sušvirktus rekomenduojamą 10 mg/kg kūno svorio dozę, galvijų pienui reikėtų taikyti 36 parų išlauką. Susijusioms šalims gali iškilti abejonių, ar nebus taip, kad preparatą panaudojus užtrūkusiam gyvūnui, jo piene dar kelias dienas po jauniklių vedimo bus randama šio vaisto likučių. Todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad vaisto aprašo 4.11 skyrių „Išlauka“ reikėtų papildyti šiais įspėjimais: „jei preparatas naudojamas užtrūkusioms karvėms (vadovaujantis vaisto aprašo 4.7 skyriumi), jų pieno negalima vartoti žmonių maistui 36 paras po apsiveršavimo“.

Avys

Atlikus toleravimo tyrimus, surinkta akivaizdžių įrodymų, kad po 20 mg/kg kūno svorio po oda švirktščiama tilmikozinas toksiškai veikia ėriukus (7–11 kg), sukeldamas jų žūtį. 40 kg svorio avys buvo atsparesnės ir išgyveno po poodinės 150 mg/kg kūno svorio dozės injekcijos, tačiau joms pasireiškė ataksija ir letargija. Sušvirktus 30 mg/kg kūno svorio, avių kvėpavimas padažnėjo. Kai kuriais atvejais (1 iš 12 avių) po oda sušvirktus tilmikozino, pastebėta skausminga reakcija.

Farmakokinetiniai tyrimai patvirtina, kad tilmikozino koncentracija plaučiuose gali viršyti 2 µg/ml daugiau kaip 3 paras, o remiantis 1992 m. atliktais *in vitro* tyrimais, to pakaktų *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (ankstesnis pavadinimas – *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* ir *Mycoplasma ovipneumonia* infekcijoms išgydyti. Naudojant bakterijas *M. haemolytica* dirbtinai sukeltos kvėpavimo infekcijos tyrimo metu avims po oda sušvirktus 10 mg tilmikozino/kg kūno

1.1.1.1.1.1.1.1. 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.

1.1.1.1.1.1.1.2. 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.

svorio, bendra gyvūnų būklė smarkiai pagerėjo (lyginant su kontroline grupe). Atliekant tyrimus su natūraliai užsikrėtusiomis avimis, kurioms buvo diagnozuota *M. haemolytica* infekcija, 3-ą parą po vienintelės poodinės tilmikozino 10 mg/kg kūno svorio dozės injekcijos, gyvūnų kūno temperatūra ir dispnėjos bei elgesio vertinimo rodikliai aiškiai sumažėjo. Nenustatyta jokių požymių, kad tilmikozinas būtų prastesnis už veiksmingas kontrolines gydymo priemones – ilgalaikio poveikio antibiotikus.

Komitetas laikėsi nuomonės, kad pasiūlyta indikacija „*M. haemolytica* sukeliamų kvėpavimo takų infekcijų gydymas“ buvo tinkamai pagrįsta duomenimis. Dėl *P. multocida* galima padaryti išvadą, kad remiantis turima su galvijais susijusia informacija, šio ligų sukėlėjo nereikėtų išbraukti iš preparato indikacijos.

Dėl bakterijų *Haemophilus (Actinobacillus)* ir mikoplazmų komitetas laikėsi nuomonės, kad duomenų su šiais dviem ligų sukėlėjais susijusioms indikacijoms pagrįsti nepakanka, todėl rinkodaros teisės turėtojai sutiko išbraukti *Haemophilus (Actinobacillus)* ir mikoplazmas iš avių kvėpavimo ligų indikacijos.

Duomenų termino „kontrolė“ vartojimui pagrįsti nebuvo pateikta. O pasiūlytos indikacijos tekstas „...ir kitų tilmikozinui jautrių mikroorganizmų“ prieštarauja CVMP svarstymų dokumente dėl makrolidų, linkozamidų ir streptograminų (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ pateiktoms rekomendacijoms ir neatitinka CVMP gairių dėl antimikrobinių vaistų aprašo (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Taigi, remdamasis turimais duomenimis, komitetas laikėsi nuomonės, jog priimtina avių kvėpavimo ligų gydymo rekomenduojama 10 mg/kg kūno svorio doze indikacija turėtų būti formuluojama taip: „*Mannheimia haemolytica* ir *Pasteurella multocida* sukeliamų kvėpavimo takų infekcijų gydymas“.

Kalbant apie *Dichelobacter nodosus* ir *Fusobacterium necrophorum* sukeliama avių kanopų puvinio gydymą, iš *in vitro* tyrimų metu nustatytų kelių avių kanopų puvinį sukeliančių bakterijų MSK reikšmių (MSK₅₀ <0,25–0,5 µg/ml) matyti, kad jos yra jautrios tilmikozinui, tačiau kai kurių padermių bakterijos buvo atsparios šiam vaistui. Iš farmakokinetinių duomenų matyti, kad sušvirkštus 5 ar 10 mg tilmikozino/kg kūno svorio po oda, šis vaistas gerai pasiskirstė avių odoje. Natūraliomis sąlygomis atliekant klinikinį tyrimą, kurio metu buvo tiriami sunkūs infekcijos atvejai, naudojant 5 arba 10 mg tilmikozino/kg kūno svorio, gyvūnų išgydymo rodiklis buvo geresnis, nei kontrolinėje grupėje, kurioje buvo naudojama veiksminga gydymo priemonė (15 mg amoksicilino/kg kūno svorio). Recidyvo atvejų procentinė dalis buvo mažiausia toje grupėje, kurioje buvo naudojama 10 mg tilmikozino/kg kūno svorio, o tai leidžia manyti, jog gyvūnų gydymui vertėtų naudoti būtent šią vaisto dozę.

Taigi, remdamasis turimais duomenimis, komitetas laikėsi nuomonės, jog naudojant rekomenduojamą 10 mg/kg kūno svorio dozę, preparato indikacija „su *Dichelobacter nodosus* ir *Fusobacterium necrophorum* susijusio avių kanopų puvinio gydymas“ yra priimtina.

Kalbant apie su *Staphylococcus aureus* ir *Mycoplasma agalactiae* susijusio ūmaus avių mastito gydymą, atsižvelgiant į nustatytas *Staphylococcus aureus* ir *Mycoplasma agalactiae* MSK reikšmes (*S. aureus* MSK: <0.25-1 µg/ml, *M. agalactiae* MSK: 0,5 µg/ml), atrodo, kad šie ligų sukėlėjai yra jautrūs tilmikozinui. Ištyrus tilmikozino koncentraciją piene, nustatyta, kad 3-ą parą šio vaisto koncentracija siekė 1,2 µg/ml ir buvo didesnė, nei daugumos ligų sukėlėjų MSK. Atliekant provokacinį tyrimą su *Staphylococcus aureus*, naudojant tilmikoziną (avims po oda buvo švirkščiami po vieną 10 mg/kg kūno svorio dozę), avių gaištamumas smarkiai sumažėjo ir 10-ą dieną normali tešmens būklė buvo nustatyta daugiau avių, nors gydytų gyvūnų pieno ėminiuose vis dar buvo bakterijų. Natūraliomis sąlygomis atliekant tyrimą su avimis, kurios dėl natūralios *Mycoplasma agalactiae* infekcijos susirgo mastitu, po oda sušvirkštus vieną 10 mg/kg kūno svorio tilmikozino dozę, pieno ir bendro tešmens vertinimo rodikliai buvo gerokai mažesni, nei naudojant ilgalaikio poveikio oksitetracikliną. 10-ą parą, naudojant tilmikoziną, tešmens vertinimo rodikliai vis

dar buvo mažesni, nors ir nebe reikšmingi. CVMP priėjo prie išvados, kad nesant pakankamai kitų veterinarinių vaistų, kuriuos būtų galima naudoti pagal šią indikaciją, ir negavus pranešimų apie įtariamą vaisto neveiksmingumą, indikaciją „Su *Staphylococcus aureus* ir *Mycoplasma agalactiae* susijusio avių mastito gydymas“ reikėtų palikti, ją šiek tiek pakoregavus, kad būtų geriau atsižvelgta į tyrimų rezultatus, t. y. patvirtinti indikaciją „Su *Staphylococcus aureus* ir *Mycoplasma agalactiae* susijusio ūmaus avių mastito gydymas“. Vaisto aprašo 4.4 skyriuje „Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams“ reikėtų nurodyti, kad atliekant klinikinį tyrimą nebuvo įrodyta, jog šiuo preparatu pavyko išnaikinti ligą sukėlusias bakterijas.

Indikacija „pagalbinė priemonė kontroliuojant *Chlamydia psittaci* sukeliama avių enzootinio aborto protrūkius“ buvo pagrįsta tik veiksmingų kontrolinių gydymo priemonių duomenimis. Atrodo, jog pagal šią indikaciją taikytinas gydymas būtų prevencinis, o tai prieštarauja racionalaus antibiotikų naudojimo principams. CVMP išreiškus rimtų abejonių dėl pasiūlytos indikacijos „pagalbinė priemonė kontroliuojant *Chlamydia psittaci* sukeliama avių enzootinio aborto protrūkius“, rinkodaros teisės turėtojai sutiko iš preparato informacinių dokumentų išbraukti visą informaciją, kurioje minima ši indikacija.

Buvo pateikti likučių pasišalinimo iš audinių duomenys, kurie patvirtino, kad į poodį sušvirkštus rekomenduojamą 10 mg/kg kūno svorio dozę, avių skerdenai ir subproduktams reikėtų taikyti 42 parų išlauką.

Pateikti likučių pasišalinimo iš audinių duomenys patvirtino, kad į poodį sušvirkštus rekomenduojamą 10 mg/kg kūno svorio dozę, avių pienui reikėtų taikyti 18 parų išlauką. Susijusioms šalims gali iškilti abejonių, ar nebus taip, kad preparatą panaudojus užtrūkusiam gyvūnui, jo piene dar bent kelias dienas po jauniklių vedimo bus randama šio vaisto likučių. Todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad vaisto aprašo 4.11 skyrių „Išlauka“ reikėtų papildyti šiais įspėjimais: „jei preparatas naudojamas užtrūkusioms avims (vadovaujantis vaisto aprašo 4.7 skyriumi), jų pieno negalima vartoti žmonių maistui 18 parų po apsiėriavimo“.

Triušiai

Atliekant klinikinį tyrimą triušių pastereliozė buvo gydoma 25 mg/kg kūno svorio dozėmis. Kadangi nebuvo pateikta nė vieno dozės nustatymo tyrimo su triušiais, remiantis turimais duomenimis negalima patvirtinti, kad pastereliozė galima gydyti rekomenduojama 10 mg/kg kūno svorio tilmikozino doze. Nė vieno klinikinio ar ikiklinikinio tyrimo metu nebuvo išskirta bakterijų *Bordetella bronchiseptica* ir su jomis nebuvo atlikta nė vieno *in vitro* tyrimo. Nė vieno klinikinio ar ikiklinikinio tyrimo metu nebuvo išskirta bakterijų *Staphylococcus aureus*.

Atlikus antrą klinikinį tyrimą, kurio metu buvo tiriamas tilmikozino veiksmingumas gydant reprodukcinės sistemos ligas, nustatyta, kad šis vaistas yra ne prastesnis, nei veiksminga kontrolinė gydymo priemonė (penicilinas, naudojamas kartu su aminoglikozidu), tačiau jis nebuvo lyginamas su neveiksmingais kontroliniais preparatais. Todėl įvertinti tilmikozino veiksmingumą sunku, nes bakteriologinė diagnozė nebuvo nustatyta, o ir tilmikozinas, ir veiksminga kontrolinė gydymo priemonė buvo naudojami kaip prevencinės priemonės, likus penkioms paroms iki jauniklių vedimo.

Apskritai galima padaryti išvadą, kad pasiūlytoms su triušiais susijusioms indikacijoms pagrįsti pateikta labai mažai duomenų arba jų trūksta.

Be to, atsižvelgiant į tai, kad triušiams reikalingas labai nedidelis preparato kiekis, preparato saugumo koeficientas (angl. *safety of margin*) prieštarauja nuostatoms dėl saugaus preparato naudojimo triušiams. Švirkščiamuoju būdu naudojamo tilmikozino saugumo koeficientas yra nedidelis. Dėl šios priežasties 2005 m. CVMP apribojo Micotil naudojimą, leisdamas jį naudoti tik veterinarijos gydytojams ir tik gydant avis, kurios sveria daugiau kaip 15 kg (Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnyje numatyta kreipimosi procedūra dėl Micotil 300 (EMEA/V/A/010)). Šis su avimis susijęs apribojimas atrodo sunkiai suderinamas su leidimu naudoti šį vaistą triušiams, kurių

svoris mažesnis, nei 5 kg (paprastai skerdziami maždaug 2,5 kg triušiai). Vaistas dozuojamas po 10 mg tilmikozino/kg kūno svorio, o tai atitinka 1 ml preparato/30 kg kūno svorio. 5 kg sveriančiai triušio patelei reikėtų 0,1 ml preparato, o augančiam triušiui – maždaug 0,05 ml. Kai reikalingas toks nedidelis preparato kiekis, didelė tikimybė, kad vaisto bus perdozuota.

CVMP įvertinus pirmiau minėtus duomenis ir išreiškus rimtų abejonių dėl preparato naudojimo gydant paskirties rūšies gyvūnus triušius, rinkodaros teisės turėtojai sutiko iš preparato informacinių dokumentų išbraukti visą informaciją, kurioje minimi triušiai.

3. Naudos ir rizikos įvertinimas

Atlikta daug tyrimų, kurie parodė, kad 10 mg tilmikozino/kg kūno svorio dozė yra veiksminga gydant *M. haemolytica* ir *P. multocida* sukeliama kvėpavimo liga sergančius galvijus ir avis.

Kadangi pastarąjį dešimtmetį *M. haemolytica* MSK reikšmės dažniausiai didėjo, į vaisto aprašo 5.1 skyrių „Farmakodinaminės savybės“ reikėtų įtraukti neseniai išskirtų europinių padermių MSK₉₀ duomenis.

Iš turimų duomenų matyti, kad pasiūlytomis dozėmis – po 10 mg/kg kūno svorio – vartojamas tilmikozinas yra veiksmingas kovojant su galvijų interdigitaline nekrobaciloze ir avių kanopų puviniu.

Tyrimai parodė, kad tilmikozinas, vartojamas po 10 mg/kg kūno svorio, yra veiksmingas gydant *Staphylococcus aureus* ir *Mycoplasma agalactiae* sukeltu ūmiu mastitu sergančias avis, nors visiškai išnaikinti šių bakterijų nepavyko. Vaisto aprašo 4.4 skyriuje „Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams“ reikėtų nurodyti, kad atliekant klinikinį tyrimą nebuvo įrodyta, jog šiuo preparatu pavyko išnaikinti ligą sukėlusias bakterijas.

CVMP išreiškus rimtų abejonių dėl preparato naudojimo gydant paskirties rūšies gyvūnus triušius ir pagal indikaciją „pagalbinė priemonė kontroliuojant *Chlamydia psittaci* sukeliama avių enzootinio aborto protrūkius“, rinkodaros teisės turėtojai sutiko iš preparato informacinių dokumentų išbraukti visą informaciją, kurioje minimas avių enzootinis abortas ir triušiai.

Kalbant apie galvijams ir avims taikytinas išlaukas, susijusioms šalims gali iškilti abejonių, ar nebus taip, kad preparatą panaudojus užtrūkusiam gyvūnui, jo piene dar bent kelias dienas po jauniklių vedimo bus randama šio vaisto likučių. Todėl vaisto aprašo 4.11 skyrių „Išlauka“ reikėtų papildyti šiais įspėjimais: i) „jei preparatas naudojamas užtrūkusioms karvėms (vadovaujantis vaisto aprašo 4.7 skyriumi), jų pieno negalima vartoti žmonių maistui 36 paras po apsiveršavimo“ ir ii) „jeigu preparatas naudojamas užtrūkusioms avims (vadovaujantis aprašo 4.7 skyriumi), jų pieno negalima vartoti žmonių maistui 18 parų po apsiėriavimo“.

Nuspręsta, kad bendras galvijams ir avims skirto preparato naudos ir rizikos balansas yra teigiamas, jeigu bus padaryti rekomenduojami vaisto informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą).

Pagrindas iš dalies keisti vaisto aprašą, ženklimą ir informacinį lapelį

Kadangi

- CVMP apsvaustė tai, dėl ko buvo kreiptasi į komitetą, t. y. vaisto aprašo, ženklimo ir informacinio lapelio suderinimą;
- CVMP peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojų pasiūlytus vaisto aprašą, ženklimą ir informacinį lapelį ir apsvaustė visus pateiktus duomenis;

CHMP rekomendavo iš dalies keisti Micotil 300 Injectie ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių vaisto aprašas, ženklavimas ir informacinis lapelis išdėstyti III priede, rinkodaros teises.

III Priedas

Vaisto aprašas, ženklinimas ir informacinis lapelis

I PRIEDAS
VETERINARINIO VAISTO APRAŠAS

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Šalies informacija.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml yra:

veikliosios medžiagos:

tilmikozino 300 mg.

Išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus tirpalas.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1 Paskirties gyvūnų rūšys

Galvijai ir avys.

4.2 Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Galvijai

Galvijų kvėpavimo ligai, kurią sukelia *Mannheimia haemolytica* ir *Pasteurella multocida*, gydyti.

Tarpunagių nekrobaciliozei gydyti.

Avys

Kvėpavimo takų infekcijai, kurią sukelia *Mannheimia haemolytica* ir *Pasteurella multocida*, gydyti.

Avių nagų puviniai, kurį sukelia *Dichelobacter nodosus* ir *Fusobacterium necrophorum*, gydyti.

Ūminiam avių mastitui, kurį sukelia *Staphylococcus aureus* ir *Mycoplasma agalactiae*, gydyti.

4.3 Kontraindikacijos

Negalima švirkšti į veną.

Negalima švirkšti į raumenis.

Negalima naudoti ėriukams, sveriantiems mažiau kaip 15 kg.

Negalima naudoti primatams.

Negalima naudoti kiaulėms.

Negalima naudoti arkliams ir asilams.

Negalima naudoti ožkoms.

Negalima naudoti, padidėjus jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

4.4 Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Avys

Klinikinių tyrimų metu nenustatyta bakteriologinio išgijimo avims, sergančioms ūminiu mastitu, kurį sukėlė *Staphylococcus aureus* ir *Mycoplasma agalactiae*.

Negalima naudoti ėriukams, sveriantiems mažiau kaip 15 kg, nes yra perdozavimo toksiškumo rizika. Siekiant išvengti perdozavimo, svarbu tiksliai pasverti ėriukus. Tikslią dozę nustatyti lengviau naudojant 2 ml ar mažesnius švirkštus.

4.5 Specialios naudojimo atsargumo priemonės

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Naudojant vaistą reikia atsižvelgti į oficialią, šalies ir vietinę antimikrobinių medžiagų naudojimo strategiją.

Siekiant išvengti įsišvirkštimo, nenaudoti automatinės švirkštimo įrangos. Kai įmanoma, vaistą naudoti atsižvelgiant į jautrumo tyrimo rezultatus.

Specialios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Saugumo įspėjimai naudotojui

**TILMIKOZINO INJEKCIJA ŽMONĖMS GALI BŪTI MIRTINA. BŪKITE YPAČ
ATSARGŪS, KAD IŠVENGTUMĖTE ATSITIKTINIO ĮSIŠVIRKŠTIMO, IR
TIKSLIAI LAIKYKITĖS TOLIAU PATEIKTŲ NAUDOJIMO INSTRUKCIJŲ IR
NURODYMU**

- Šį vaistą naudoti gali tik veterinarijos gydytojas.
- Niekada nenešioti švirkšto, kuriame yra „*vaisto pavadinimas (šalies informacija)*“ su pritvirtinta adata. Adatą prie švirkšto reikia pritvirtinti tik pripildant švirkštą arba švirkštimo metu. Visą kitą laiką švirkštą ir adatą laikyti atskirai.
- Nenaudoti automatinės švirkštimo įrangos.
- Užtikrinti, kad gyvūnai, taip pat ir greta esantys, būtų tinkamai fiksuoti.
- Naudojant „*vaisto pavadinimas (šalies informacija)*“ nedirbti po vieną.
- Įsišvirkštus NEDELSIANT KREIPTIS MEDICININĖS PAGALBOS ir su savimi pasiimti buteliuką arba informacinį lapelį. Ant injekcijos vietos uždėti šaltą kompresą (ne ledą).

Papildomi saugumo įspėjimai naudotojui

- Saugotis, kad nepatektų ant odos ir į akis. Nedelsiant nuplauti ant odos ar į akis patekusį vaistą.
- Patekęs ant odos gali sukelti įjautrinimą. Naudojus plauti rankas.

PASTABA GYDYTOJUI

TILMIKOZINO INJEKCIJA ŽMONĖMS GALI SUKELTI MIRTĮ.

Toksiškai veikia širdies ir kraujagyslių sistemą, galimai dėl kalcio kanalų blokavimo. Kalcio chlorido skyrimo intraveniniu būdu galimybė gali būti svarstoma tik tais atvejais, kai yra patvirtintas tilmikozino poveikis.

Tyrimuose su šunimis tilmikozinas sukėlė neigiamą inotropinį poveikį, dėl kurio pasireiškė tachikardija, sisteminio arterinio kraujospūdžio ir arterinio pulsino kraujospūdžio sumažėjimas.

NEDUOTI ADRENALINO ARBA BETA ADRENERGINIŲ ANTAGONISTŲ, PVZ., PROPRANOLOLIO.

Adrenaliną padidina tilmikozino sukeltą kiaulių gaištamumą.

Šunų gydymas intraveninėmis kalcio chlorido injekcijomis turėjo teigiamą poveikį kairiojo skilvelio inotropinei būklei ir šiek tiek pagerino kraujospūdį bei susilpnino tachikardiją.

Ikiklinikiniai duomenys ir atskiri klinikiniai pranešimai leidžia teigti, kad kalcio chlorido infuzija gali padėti pašalinti tilmikozino sukeltus žmogaus kraujospūdžio ir pulso dažnio pokyčius.

Taip pat reikia įvertinti dobutamino skyrimo galimybę dėl jo teigiamo inotropinio poveikio, nors šis preparatas neturi poveikio tachikardijai.

Kadangi tilmikozinas išsilaiko audiniuose keletą dienų, širdies ir kraujagyslių sistema turėtų būti atidžiai stebima ir paskirtas palaikomasis gydymas.

Gdytojams, gydantiems šiuo junginiu paveiktus pacientus, patariama aptarti klinikinį gydymą su Nacionaline apsinuodijimų informacijos tarnyba telefonu: ... **nurodyti reikiamą telefono numerį (šalies informacija)**

4.6 Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Kartais injekcijos vietoje gali atsirasti nedidelis difuzinis patinimas, bet jis pranyksta per 5–8 dienas. Retais atvejais pastebėtas gulinėjimas, koordinacijos nebuvimas ir konvulsijos.

Galvijų gaišimo atvejų pasitaikė po vienkartinės 5 mg/kg kūno svorio dozės injekcijos į veną ir po oda švirkštus 150 mg/kg kūno svorio dozes 72 val. intervalu. Kiaulėms gaišimus sukėlė 20 mg/kg kūno svorio injekcijos į raumenis. Avių gaišimo atvejų būta po vienkartinės 7,5 mg/kg kūno svorio injekcijos į veną.

4.7 Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Veterinarinio vaisto saugumas vaikingumo metu nenustatytas.

Naudoti tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudos ir rizikos santykį.

4.8 Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Kai kuriose rūšyse pastebėta makrolidų ir jonoforų sąveika.

4.9 Dozės ir naudojimo būdas

Švirkšti tik po oda.

Naudoti 10 mg tilmikozino 1 kg kūno svorio (atitinka 1 ml „*vaisto pavadinimas (šalies informacija)*“ 30 kg kūno svorio).

Galvijai

Naudojimo būdas

Ištraukti reikiamą dozę iš buteliuko ir atskirti švirkštą nuo adatos, paliekant adatą buteliuke. Kai reikia gydyti gyvūnų grupę, kitoms dozėms ištraukti adatą reikia palikti buteliuke. Gyvulį reikia fiksuoti ir injekcijos vietoje įdurti atskirą adatą po oda, geriausia odos klostėje virš šonkaulių už mentės. Prie adatos prijungti švirkštą ir sušvirkšti į odos klostės apačią. Į vieną injekcijos vietą nešvirkšti daugiau kaip 20 ml.

Avys

Naudojimo būdas

Siekiant išvengti perdozavimo, svarbu tiksliai pasverti ėriukus. Tikslią dozę nustatyti lengviau naudojant 2 ml ar mažesnius švirkštus.

Ištraukti reikiamą dozę iš buteliuko ir atskirti švirkštą nuo adatos, paliekant adatą buteliuke. Palinkus virš gyvulio, avį fiksuoti ir įdurti atskirą adatą po oda injekcijos vietoje, kuri turėtų būti odos klostėje virš šonkaulių už mentės. Prie adatos prijungti švirkštą ir sušvirkšti į odos klostės apačią. Į vieną injekcijos vietą nešvirkšti daugiau kaip 2 ml.

Jei per 48 valandas nepastebima pagerėjimo, reikia patvirtinti diagnozę.

Naudojant saugoti buteliuką nuo užteršimo. Buteliuką reikia apžiūrėti, ar jame nėra jokių pašalinių dalelių ir (ar) jo išvaizda nepakitusi. Pastebėjus ką nors netinkamo, buteliuką reikia išmesti.

4.10 Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Galvijams 10, 30 ir 50 mg/kg kūno svorio injekcijos po oda, tris kartus pakartotos kas 72 valandas, gaišimo nesukėlė. Kaip tikėtasi, injekcijos vietoje atsirado patinimas. 50 mg/kg kūno svorio gydytoje grupėje vienintelis skrodimo metu nustatytas pakitimas buvo miokardo nekrozė.

150 mg/kg kūno svorio injekcijos po oda, tris kartus pakartotos kas 72 valandas, sukėlė gaišimą. Buvo pastebėta edema injekcijos vietoje, o vienintelis skrodimo metu nustatytas pakitimas buvo nedidelė miokardo nekrozė. Kiti pastebėti simptomai buvo judėjimo sunkumai, apetito sumažėjimas ir tachikardija.

Avims vienkartinės injekcijos (maždaug 30 mg/kg kūno svorio) gali sukelti nedidelį kvėpavimo dažnio padidėjimą. Didesnės dozės (150 mg/kg kūno svorio) sukėlė ataksiją, letargiją ir nesugebėjimą pakelti galvos.

Gaišimo atvejų būta po vienkartinės 5 mg/kg kūno svorio injekcijos į veną galvijams ir po 7,5 kg kūno svorio injekcijos – avims.

4.11 Išlauka

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 70 parų.

Pienui – 36 paros.

Jeigu vaistas naudojamas karvėms užtrūkimo laikotarpiu arba veršingoms pieninėms telyčioms (pagal 4.7 p.), pieno negalima naudoti žmonių maistui 36 paros po apsiveršavimo.

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 42 paros.

Pienui – 18 parų.

Jeigu vaistas naudojamas avims užtrūkimo laikotarpiu arba vaikingoms avims (pagal 4.7 p.), pieno negalima naudoti žmonių maistui 18 parų po apsiėriavimo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: sisteminio naudojimo antibakterinės medžiagos, makrolidai.

ATCvet kodas: QJ01FA91.

5.1 Farmakodinaminės savybės

Tilmikozinas yra iš esmės baktericidinis pusiau sintetinis makrolidų grupės antibiotikas. Manoma, kad jis veikia baltymų sintezę. Jis turi bakteriostatinį poveikį, bet esant didelei koncentracijai gali būti baktericidinis. Jo antibakterinis poveikis daugiausia nukreiptas prieš gramteigiamus mikroorganizmus, bet veikia ir tam tikrus gramneigiamus mikroorganizmus ir galvijų bei avių kilmės mikoplazmas. Konkrečiai įrodytas jo poveikis šiems mikroorganizmams:

galvijų bei avių *Mannheimia*, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* ir *Mycoplasma* mikroorganizmams.

Minimali slopinamoji koncentracija, išmatuota neseniai (2009–2012 m.) izoliuotose Europinėse lauko padermėse, išskirtose iš kvėpavimo ligomis sergančių galvijų.

Bakterijų rūšis	MSK ($\mu\text{g/ml}$) intervalas	MSK ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MSK ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<i>P. multocida</i>	0,5–> 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1–64	8	16

Klinikinių ir laboratorinių standartų institutas (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) nustatė tokius aiškinamuosius tilmikozino poveikio galvijų kilmės *M. haemolytica* kriterijus konkrečiai galvijų kvėpavimo takų ligos atžvilgiu: $\leq 8\mu\text{g/ml}$ – jautrus, $16\mu\text{g/ml}$ – vidutinis ir $\geq 32\mu\text{g/ml}$ – atsparus. CLSI šiuo metu neturi aiškinamųjų kriterijų dėl galvijų kilmės *P. multocida*, tačiau turi aiškinamuosius kriterijus kiaulių kilmės *P. multocida*, konkrečiai kiaulių kvėpavimo takų ligos atžvilgiu: $\leq 16\mu\text{g/ml}$ – jautrus ir $\geq 32\mu\text{g/ml}$ – atsparus.

Moksliniai duomenys rodo, kad makrolidai sinergiškai veikia su gyvūno imunine sistema. Pasirodo, kad makrolidai skatina fagocitus naikinti bakterijas.

Pagrindinis toksinį tilmikozino poveikį, skyrus peroraliniu ar parenteriniu būdu, patiriantis organas yra širdis. Pirminiai poveikio širdžiai požymiai yra padažnėjęs pulsas (tachikardija) ir susilpnėję širdies susitraukimai (neigiama inotropija). Toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai priežastis gali būti kalcio kanalų blokavimas.

Šunų gydymas CaCl_2 turėjo teigiamą poveikį kairiojo skilvelio inotropinei būklei po tilmikozino skyrimo ir kai kuriems kraujospūdžio ir pulso pokyčiams.

Dobutaminas iš dalies kompensuoja neigiamą tilmikozino poveikį šunims. Beta adrenerginiai antagonistai, pavyzdžiui, propranololis, dar labiau sustiprina neigiamą inotropinį tilmikozino poveikį šunims.

Kiaulėms 10 mg/kg kūno svorio tilmikozino injekcija į raumenis sukėlė padažnėjusį kvėpavimą, vėmimą ir traukulius; 20 mg/kg dozė buvo mirtina 3 iš 4 kiaulių, o 30 mg/kg dozė buvo mirtina visoms 4 bandomosioms kiaulėms. Intraveninė nuo $4,5\text{ mg}$ iki $5,6\text{ mg/kg}$ kūno svorio tilmikozino injekcija, po kurios buvo atlikta 1 ml epinefrino ($1/1\ 000$) intraveninė injekcija 2 iš 6 kartų baigėsi visų 6 kiaulių, kurioms buvo suleisti vaistai, gaišimu. Kiaulės, kurioms buvo išvirkšta nuo $4,5\text{ mg}$ iki $5,6\text{ mg/kg}$ kūno svorio tilmikozino į veną be epinefrino, išgyveno visos. Šie rezultatai rodo, kad intraveninės epinefrino injekcijos kontraindikuotinos.

Stebėtas kryžminis atsparumas tilmikozinui ir kitiems makrolidams bei linkomicinui .

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija. Buvo atlikti keli tyrimai. Rezultatai rodo, kad naudojant pagal rekomendacijas, t. y. veršeliams ir avims švirkštus po oda dorsolateralinėje krūtinės srityje, pagrindiniai parametrai yra tokie:

	Dozės dydis	T_{max}	C_{max}
Galvijai			
Naujagimiai veršeliai	10 mg/kg kūno svorio	1 valanda	1,55 µg/ml
Penimi galvijai	10 mg/kg kūno svorio	1 valanda	0,97 µg/ml
Avys			
40 kg gyvuliai	10 mg/kg kūno svorio	8 valandos	0,44 µg/ml
28–50 kg gyvuliai	10 mg/kg kūno svorio	8 valandos	1,18 µg/ml

Paskirstymas. Švirkštus po oda, tilmikozinas pasiskirsto po visą kūną, bet ypač didelis kiekis aptinkamas plaučiuose.

Biotransformacija. Susidaro keli metabolitai, kurių svarbiausias yra T1 (N-demetilo tilmikozinas). Tačiau didžioji tilmikozino dalis pašalinama nepakitusi.

Eliminacija. Švirkštus po oda, tilmikozinas pašalinamas daugiausia su tulžimi į išmatas, tačiau maža dalis pašalinama su šlapimu. Pusinės eliminacijos laikas, švirkštus po oda galvijams, yra 2–3 dienos.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Propilenglikolis,
fosforo rūgštis (pH reguliuoti),
injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumai

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

6.3 Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – 2 metai.
Tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, – 28 dienos.

6.4 Specialieji laikymo nurodymai

Saugoti nuo tiesioginių saulės spindulių.

6.5 Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

25 ml, 50 ml, 100 ml arba 250 ml rudo stiklo buteliukai (I arba II tipo), užkimšti guminiiais kamšteliais ir apgaubti aliumininiais gaubteliais. Kiekvienas buteliukas įdėtas į kartoninę dėžutę.

Gali būti platinamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudotas veterinarinis vaistas arba su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

Veterinarinį vaistą draudžiama išpilti į nutekamuosius vandenius arba drenažo sistemas.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Šalies informacija.

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

Šalies informacija.

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Šalies informacija.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Šalies informacija.

DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Šalies informacija.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė dėžutė

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Šalies informacija.

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Tilmikozinas 300 mg/ml

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas

4. PAKUOTĖS DYDIS

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Galvijai ir avys

6. INDIKACIJA (-OS)

Galvijai

Galvijų kvėpavimo ligai, kurią sukelia *Mannheimia haemolytica* ir *Pasteurella multocida*, gydyti.

Tarpunagių nekrobaciliozei gydyti.

Avys

Kvėpavimo takų infekcijai, kurią sukelia *Mannheimia haemolytica* ir *Pasteurella multocida*, gydyti.

Avių nagų puviniai, kurį sukelia *Dichelobacter nodosus* ir *Fusobacterium necrophorum*, gydyti.

Ūminiam avių mastitui, kurį sukelia *Staphylococcus aureus* ir *Mycoplasma agalactiae*, gydyti.

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

ŠVIRKŠTI TIK PO ODA.

Prieš naudojimą būtina perskaityti atverčiamą etiketę arba informacinį lapelį.

Naudojant vaistą reikia atsižvelgti į oficialią, šalies ir vietinę antimikrobinių medžiagų naudojimo strategiją.

Siekiant išvengti įsišvirkštimo, nenaudoti automatinės švirkštimo įrangos.

Vaistą naudoti atsižvelgiant į jautrumo tyrimo rezultatus.

Naudojant saugoti buteliuką nuo užteršimo. Buteliuką reikia apžiūrėti, ar jame nėra jokių pašalinių dalelių ir (ar) jo išvaizda nepakitusi. Pastebėjus ką nors netinkamo, buteliuką reikia išmesti.

Naudoti 10 mg tilmikozino 1 kg kūno svorio (atitinka 1 ml „*vaisto pavadinimas (šalies informacija)*“ 30 kg kūno svorio).

Negalima gydyti ėriukų, sveriančių mažiau kaip 15 kg, nes yra perdozavimo toksiškumo rizika.

Siekiant išvengti perdozavimo, svarbu tiksliai pasverti ėriukus. Tikslią dozę nustatyti lengviau naudojant 2 ml ar mažesnius švirkštus.

Jei per 48 valandas nepastebima pagerėjimo, reikia patvirtinti diagnozę.

8. IŠLAUKA

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 70 parų.

Pienui – 36 paros.

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 42 paros.

Pienui – 18 parų.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Negalima švirkšti į veną. Injekcija į veną buvo mirtina galvijams ir avims.

Negalima švirkšti į raumenis.

Negalima naudoti ėriukams, sveriantiems mažiau kaip 15 kg.

Negalima naudoti arkliams, asilams, kiaulėms, ožkoms ir primatams. Injekcija buvo mirtina ožkoms ir kiaulėms.

Negalima naudoti, padidėjus jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

Saugumo įspėjimai naudotojui

**TILMIKOZINO INJEKCIJA ŽMONĖMS GALI BŪTI MIRTINA. BŪKITE YPAČ
ATSARGŪS, KAD IŠVENGTUMĖTE ATSITIKTINIO ĮSIŠVIRKŠTIMO, IR
TIKSLIAI LAIKYKITĖS TOLIAU PATEIKTŲ NAUDOJIMO INSTRUKCIJŲ IR
NURODYMU**

- Šį vaistą naudoti gali tik veterinarijos gydytojas.
- Niekada nenešioti švirkšto, kuriame yra „*vaisto pavadinimas (šalies informacija)*“ su pritvirtinta adata. Adatą prie švirkšto reikia pritvirtinti tik pripildant švirkštą arba švirkštimo metu. Visą kitą laiką švirkštą ir adatą laikyti atskirai.
- Nenaudoti automatinės švirkštimo įrangos.
- Užtikrinti, kad gyvūnai, taip pat ir greta esantys, būtų tinkamai fiksuoti.
- Naudojant „*vaisto pavadinimas (šalies informacija)*“ nedirbti po vieną.
- Įsišvirkštus NEDELSIANT KREIPTIS MEDICININĖS PAGALBOS ir su savimi pasiimti buteliuką arba informacinį lapelį. Ant injekcijos vietos uždėti šaltą kompresą (ne ledą).

PASTABA GYDYTOJUI. Išsamiau žr. etiketėje arba informaciniame lapelyje.

Papildomi saugumo įspėjimai naudotojui

- Saugotis, kad nepatektų ant odos ir į akis. Nedelsiant nuplauti ant odos ar į akis patekusį vaistą.
- Patekęs ant odos gali sukelti įjautrinimą. Naudojus plauti rankas.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki

Pradūrus buteliuko kamšteli, sunaudoti per 28 dienas.

11. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Saugoti nuo tiesioginių saulės spindulių.

**12. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Nesunaudotas veterinarinis vaistas arba su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

**13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI
NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA**

Tik veterinariniam naudojimui.
Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Šalies informacija

16. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

Šalies informacija

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serijs

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS

Stiklinis buteliukas – pagrindinė etiketė (informacija atverčiamoje etiketėje tokia pati kaip informaciniame lapelyje)

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Šalies informacija.

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Tilmikozinas 300 mg/ml

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas

4. PAKUOTĖS DYDIS

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Galvijai ir avys

6. INDIKACIJA (-OS)

Galvijai

Galvijų kvėpavimo ligai, kurią sukelia *Mannheimia haemolytica* ir *Pasteurella multocida*, gydyti.

Tarpunagių nekrobaciliozei gydyti.

Avys

Kvėpavimo takų infekcijai, kurią sukelia *Mannheimia haemolytica* ir *Pasteurella multocida*, gydyti.

Avių nagų puviniiui, kurį sukelia *Dichelobacter nodosus* ir *Fusobacterium necrophorum*, gydyti.

Ūminiam avių mastitui, kurį sukelia *Staphylococcus aureus* ir *Mycoplasma agalactiae*, gydyti.

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

ŠVIRKŠTI TIK PO ODA.

Prieš naudojimą būtina perskaityti atverčiamą etiketę arba informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Žr. atverčiamą etiketę arba informacinį lapelį.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Saugumo įspėjimai naudotojui:

**TILMIKOZINO INJEKCIJA ŽMONĖMS GALI BŪTI MIRTINA. BŪKITE YPAČ
ATSARGŪS, KAD IŠVENGTUMĖTE ATSTITKINIO IŠIŠVIRKŠTIMO, IR
TIKSLIAI LAIKYKITĖS TOLIAU PATEIKTŲ NAUDOJIMO INSTRUKCIJŲ IR
NURODYMU**

- Šį vaistą naudoti gali tik veterinarijos gydytojas.
- Niekada nenešioti švirkšto, kuriame yra „*vaisto pavadinimas (šalies informacija)*“ su pritvirtinta adata. Adatą prie švirkšto reikia pritvirtinti tik pripildant švirkštą arba švirkštimo metu. Visą kitą laiką švirkštą ir adatą laikyti atskirai.
- Nenaudoti automatinės švirkštimo įrangos.
- Užtikrinti, kad gyvūnai, taip pat ir greta esantys, būtų tinkamai fiksuoti.
- Naudojant „*vaisto pavadinimas (šalies informacija)*“ nedirbti po vieną.
- Išišvirkštus NEDELSIANT KREIPTIS MEDICININĖS PAGALBOS ir su savimi pasiimti buteliuką arba informacinį lapelį. Ant injekcijos vietos uždėti šaltą kompresą (ne ledą).

PASTABA GYDYTOJUI. Išsamiau žr. etiketėje arba informaciniame lapelyje.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki

Pradūrus buteliuko kamštelį, sunaudoti per 28 dienas.

Išmetimo data.....

11. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Saugoti nuo tiesioginių saulės spindulių.

**12. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Nesunaudotas veterinarinis vaistas arba su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

**13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI
NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA**

Tik veterinariniam naudojimui.

Paroduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Šalies informacija.

16. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

Šalies informacija.

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serijs

B. INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS

Vaisto pavadinimas (šalies informacija)

1. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

Rinkodaros teisės turėtojas
Šalies informacija

Gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą
Šalies informacija

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Šalies informacija

3. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Tilmikozinas 300 mg/ml

4. INDIKACIJA (-OS)

Galvijai

Galvijų kvėpavimo ligai, kurią sukelia *Mannheimia haemolytica* ir *Pasteurella multocida*, gydyti.

Tarpunagių nekrobaciliozei gydyti.

Avys

Kvėpavimo takų infekcijai, kurią sukelia *Mannheimia haemolytica* ir *Pasteurella multocida*, gydyti.

Avių nagų puviniui, kurį sukelia *Dichelobacter nodosus* ir *Fusobacterium necrophorum*, gydyti.

Ūminiam avių mastitui, kurį sukelia *Staphylococcus aureus* ir *Mycoplasma agalactiae*, gydyti.

5. KONTRAINDIKACIJOS

Negalima švirkšti į veną.

Negalima švirkšti į raumenis.

Negalima naudoti ėriukams, sveriantiems mažiau kaip 15 kg.

Negalima naudoti primatams.

Negalima naudoti kiaulėms.

Negalima naudoti arkliams ir asilams.

Negalima naudoti ožkoms.

Negalima naudoti, padidėjus jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Kartais injekcijos vietoje gali atsirasti nedidelis difuzinis patinimas, bet jis pranyksta per 5–8 dienas. Retais atvejais pastebėtas gulinėjimas, koordinacijos nebuvimas ir konvulsijos.

Galvijų gaišimo atvejų pasitaikė po vienkartinės 5 mg/kg kūno svorio dozės injekcijos į veną ir po oda švirkštus 150 mg/kg kūno svorio dozės 72 valandų intervalu. Kiaulėms gaišimus sukėlė 20 mg/kg kūno svorio injekcijos į raumenis. Avių gaišimo atvejų būta po vienkartinės 7,5 mg/kg kūno svorio injekcijos į veną.

Pastebėjus bet kokį sunkų poveikį ar kitą šiame informaciniame lapelyje nepaminėtą poveikį, būtina informuoti veterinarijos gydytoją.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS

Galvijai ir avys.

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

ŠVIRKŠTI TIK PO ODA.

Naudoti 10 mg tilmikozino 1 kg kūno svorio (atitinka 1 ml „*vaisto pavadinimas (įrašyti šalyje)*“ 30 kg kūno svorio).

Galvijai

Naudojimo būdas

Ištraukti reikiamą dozę iš buteliuko ir atskirti švirkštą nuo adatos, paliekant adatą buteliuke. Kai reikia gydyti gyvūnų grupę, kitoms dozėms ištraukti adatą reikia palikti buteliuke. Gyvulį reikia fiksuoti ir injekcijos vietoje įdurti atskirą adatą po oda, geriausia odos klostėje virš šonkaulių už mentės. Prie adatos prijungti švirkštą ir sušvirkšti į odos klostės apačią. Į vieną injekcijos vietą nešvirkšti daugiau kaip 20 ml.

Avys

Naudojimo būdas

Siekiant išvengti perdozavimo, svarbu tiksliai pasverti ėriukus. Tikslią dozę nustatyti lengviau naudojant 2 ml ar mažesnius švirkštus.

Ištraukti reikiamą dozę iš buteliuko ir atskirti švirkštą nuo adatos, paliekant adatą buteliuke. Palinkus virš gyvulio, avį fiksuoti ir įdurti atskirą adatą po oda injekcijos vietoje, kuri turėtų būti odos klostėje virš šonkaulių už mentės. Prie adatos prijungti švirkštą ir sušvirkšti į odos klostės apačią. Į vieną injekcijos vietą nešvirkšti daugiau kaip 2 ml.

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Naudojant vaistą reikia atsižvelgti į oficialią, šalies ir vietinę antimikrobinių medžiagų naudojimo strategiją.

Siekiant išvengti įsišvirkštimo, nenaudoti automatinės švirkštimo įrangos.

Vaistą naudoti atsižvelgiant į jautrumo tyrimo rezultatus.

Jei per 48 valandas nepastebima pagerėjimo, reikia patvirtinti diagnozę.

Naudojant saugoti buteliuką nuo užteršimo. Nenaudoti „*vaisto pavadinimas (šalies informacija)*“, jei pastebėtos kokios nors pašalinės dalelės ir (arba) nenormali fizinė išvaizda.

10. IŠLAUKA

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 70 parų.

Pienui – 36 paros.

Jeigu vaistas naudojamas karvėms užtrūkimo laikotarpiu arba vaikingoms pieninėms telyčioms, pieno negalima naudoti žmonių maistui 36 paras po apsiveršavimo.

Avys

Skerdienai ir subproduktams – 42 paros.

Pienui – 18 parų.

Jeigu vaistas naudojamas avims užtrūkimo laikotarpiu arba ėringoms avims pieno negalima naudoti žmonių maistui 18 parų po apsiėriavimo.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

Saugoti nuo vaikų.

Saugoti nuo tiesioginių saulės spindulių.

Šio veterinarinio vaisto negalima naudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant etiketės po „Tinka iki“.

Tinkamumo laikas, pirmą kartą atidarius talpyklę, – 28 dienos.

Nenaudoti „vaisto pavadinimas (šalies informacija)“, jei pastebitos kokios nors pašalinės dalelės ir (arba) nenormali fizinė išvaizda.

12. SPECIALIEJI NURODYMAI

Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Avys

Klinikinių tyrimų metu nenustatyta bakteriologinio išgijimo avims, sergančioms ūminiu mastitu, kurį sukėlė *Staphylococcus aureus* ir *Mycoplasma agalactiae*.

Negalima naudoti ėriukams, sveriantiems mažiau kaip 15 kg, nes yra perdozavimo toksiškumo rizika.

Siekiant išvengti perdozavimo, svarbu tiksliai pasverti ėriukus. Tikslią dozę nustatyti lengviau naudojant 2 ml ar mažesnius švirkštus.

Specialios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams:

Saugumo įspėjimai naudotojui

TILMIKOZINO INJEKCIJA ŽMONĖMS GALI BŪTI MIRTINA. BŪKITE YPAČ ATSAUGŪS, KAD IŠVENGTUMĖTE ATSITIKTINIO IŠIŠVIRKŠTIMO, IR TIKSLIAI LAIKYKITĖS TOLIAU PATEIKTŲ NAUDOJIMO INSTRUKCIJŲ IR NURODYMU

- Šį vaistą naudoti gali tik veterinarijos gydytojas.
- Niekada nenešioti švirkšto, kuriame yra „vaisto pavadinimas (šalies informacija)“ su pritvirtinta adata. Adatą prie švirkšto reikia pritvirtinti tik pripildant švirkštą arba švirkštimo metu. Visą kitą laiką švirkštą ir adatą laikyti atskirai.
- Nenaudoti automatinės švirkštimo įrangos.

- Užtikrinti, kad gyvūnai, taip pat ir greta esantys, būtų tinkamai fiksuoti.
- Naudojant „*vaisto pavadinimas (šalies informacija)*“ nedirbti po vieną.
- Įsišvirkštus NEDELSIANT KREIPTIS MEDICININĖS PAGALBOS ir su savimi pasiimti buteliuką arba informacinį lapelį. Ant injekcijos vietos uždėti šaltą kompresą (ne ledą).

Papildomi saugumo įspėjimai naudotojui

- Saugotis, kad nepatektų ant odos ir į akis. Nedelsiant nuplauti ant odos ar į akis patekusį vaistą.
- Patekęs ant odos gali sukelti įjautrinimą. Naudojus plauti rankas.

PASTABA GYDYTOJUI

TILMIKOZINO INJEKCIJA ŽMONĖMS GALI SUKELTI MIRTĮ.

Toksiškai veikia širdies ir kraujagyslių sistemą, galimai dėl kalcio kanalų blokavimo. Kalcio chlorido skyrimo intraveniniu būdu galimybė gali būti svarstoma tik tais atvejais, kai yra patvirtintas tilmikozino poveikis.

Tyrimuose su šunimis tilmikozinas sukėlė neigiamą inotropinį poveikį, dėl kurio pasireiškė tachikardija, sisteminio arterinio kraujospūdžio ir arterinio pulsino kraujospūdžio sumažėjimas.

NEDUOTI ADRENALINO ARBA BETA ADRENERGINIŲ ANTAGONISTŲ, PVZ., PROPANOLOLIO.

Adrenalinas padidina tilmikozino sukeltą kiaulių gaištamumą.

Šunų gydymas intraveninėmis kalcio chlorido injekcijomis turėjo teigiamą poveikį kairiojo skilvelio inotropinei būklei ir šiek tiek pagerino kraujospūdį bei susilpnino tachikardiją.

Ikiklinikiniai duomenys ir atskiri klinikiniai pranešimai leidžia teigti, kad kalcio chlorido infuzija gali padėti pašalinti tilmikozino sukeltus žmogaus kraujospūdžio ir pulso dažnio pokyčius.

Taip pat reikia įvertinti dobutamino skyrimo galimybę dėl jo teigiamo inotropinio poveikio, nors šis preparatas neturi poveikio tachikardijai.

Kadangi tilmikozinas išsilaiko audiniuose keletą dienų, širdies ir kraujagyslių sistema turėtų būti atidžiai stebima ir paskirtas palaikomasis gydymas.

Gydytojams, gydantiems šiuo junginiu paveiktus pacientus, patariama aptarti klinikinį gydymą su Nacionaline apsinuodijimų informacijos tarnyba telefonu: ... **nurodyti reikiamą telefoną** (*šalies informacija*)

Vaikingumas

Veterinarinio vaisto saugumas vaikingumo metu nenustatytas.

Naudoti tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai) , jei būtina:

Galvijams 10, 30 ir 50 mg/kg kūno svorio injekcijos po oda, tris kartus pakartotos kas 72 valandas, gaišimo nesukėlė. Kaip tikėtasi, injekcijos vietoje atsirado patinimas. 50 mg/kg kūno svorio gydytoje grupėje vienintelis skrodimo metu nustatytas pakitimas buvo miokardo nekrozė.

150 mg/kg kūno svorio injekcijos po oda, tris kartus pakartotos kas 72 valandas, sukėlė gaišimą. Buvo pastebėta edema injekcijos vietoje, o vienintelis skrodimo metu nustatytas pakitimas buvo nedidelė miokardo nekrozė. Kiti pastebėti simptomai buvo judėjimo sunkumai, apetito sumažėjimas ir tachikardija.

Avims vienkartinės injekcijos (maždaug 30 mg/kg kūno svorio) gali sukelti nedidelį kvėpavimo dažnio padidėjimą. Didesnės dozės (150 mg/kg kūno svorio) sukėlė ataksiją, letargiją ir nesugebėjimą pakelti galvos.

Gaišimo atvejų būta po vienkartinės 5 mg/kg kūno masės injekcijos į veną galvijams ir 7,5 kg kūno svorio injekcijos – avims.

Nesuderinamumai

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

13. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją ar su buitinėmis atliekomis.

Veterinarijos gydytojas gali patarti, ką daryti su nereikalingais vaistais. Tai turėtų padėti saugoti aplinką.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIOJO APROBAVIMO DATA

Šalies informacija.

15. KITA INFORMACIJA

„*Vaisto pavadinimas (šalies informacija)*“ yra 25 ml, 50 ml, 100 ml arba 250 ml geltono stiklo buteliukuose (I arba II tipo), užkimštuose guminiiais kamšteliais ir apgaubtuose aliumininiais gaubteliais. Kiekvienas buteliukas įdėtas į kartoninę dėžutę. Gali būti platinamos ne visų dydžių pakuotės.