

I pielikums

Nosaukumu, zāļu formu, veterināro zāļu stiprumu, dzīvnieku sugu, ievadišanas veida, reģistrācijas apliecības īpašnieku dalībvalstīs saraksts

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Starptautis kais nepatentēt ais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Austrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels AUSTRIJA	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Zemādas injekcija
Beļģija	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIJA	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Govis, aitas	Zemādas injekcija
Čehija	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	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Zemādas injekcija
Vācija	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen VĀCIJA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Zemādas injekcija
Francija	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCIJA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Zemādas injekcija
Grieķija	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIJA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Govis, aitas	Zemādas injekcija

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Starptautis kais nepatentēt ais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Spānija	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPĀNIJA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Zemādas injekcija
Ungārija	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIJA	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Zemādas injekcija
Īrija	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL APVIENOTĀ KARALISTE	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Govis, aitas	Zemādas injekcija
Itālija	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITĀLIJA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, aitas, truši	Zemādas injekcija
Nīderlande	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten NĪDERLANDE	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Govis, aitas	Zemādas injekcija
Portugāle	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGĀLE	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Zemādas injekcija

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	Starptautis kais nepatentēt ais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Apvienotā Karaliste	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL APVIENOTĀ KARALISTE	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Govis, aitas	Zemādas injekcija

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas grozījumu pamatojums

Micotil 300 mg/ml Injektivie un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Micotil 300 Injektivie ir šķīdums injekcijām, kas satur 300 mg tilmikozīna vienā ml. Tilmikozīns ir makrolīdu grupas antibiotika, kas tiek sintezēta no tilozīna un kuras antibakteriālais spektrs ir līdzīgs kā tilozīnam, ar labāku iedarbību pret *Pasteurella multocida* un *Mannheimia haemolytica*. *Micotil 300 Injektivie* un sinonīmisko nosaukumu zāles ir veterinārās zāles, kas reģistrētas lietošanai mērķa sugām liellopiem, aitām un trušiem dažādu pret tilmikozīnu jutīgu mikroorganismu izraisītu infekciju ārstēšanai.

2012. gada 24. aprīlī Nīderlande saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/82/EK 34. panta 1. punktu nosūtīja *Micotil 300 mg/ml Injektivie* un sinonīmisko nosaukumu zāļu pārvērtēšanas paziņojumu CVMP/Eiropas Zāļu aģentūrai. Nīderlande šo lietu izskatīšanai nosūtīja tādēļ, ka Eiropas Savienības dalībvalstis valstu līmenī bija pieņēmušas atšķirīgus lēmumus, kā rezultātā bija radušās *Micotil 300 mg/ml Injektivie* un sinonīmisko nosaukumu zāļu aprakstu atšķirības.

Galvenās atšķirības pašreizējos zāļu aprakstos ir saistītas ar:

- mērķa sugām;
- indikācijām;
- devām;
- izdalīšanās periodu.

2. Pieejamo datu apspriešana

Liellopi

Tilmikozīna *in vitro* mikrobioloģiskie dati par Eiropas izolātiem no liellopiem ar elpceļu slimībām bija iesniegti par vairākiem periodiem (2002.–2004. gads; 2004.–2006. gads un 2009.–2013. gads). Šiem izolātiem noteiktā minimālā inhibējošā koncentrācija neliecināja par minimālās inhibējošās koncentrācijas līmeņa paaugstināšanos pret *Pasteurella multocida* (97 % izolātu bija jutīgi pret tilmikozīnu), tādēļ iesniegtie dati neliecina par noslieci uz rezistences palielināšanos vienam no galvenajiem elpceļu slimību ierosinātājiem liellopiem. Nelielu minimālās inhibējošās koncentrācijas līmeņa paaugstināšanos varēja novērot *Mannheimia haemolytica* izolātiem pēdējo desmit gadu laikā, lielākā daļa izolātu (83 %) bija klīniski jutīgi pret tilmikozīnu. MIC₉₀ dati, kas iegūti nesen izolētiem Eiropas celmiem, jāiekļauj zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā „Farmakodinamiskās īpašības”.

Vairāki lauka pētījumi, kas pirms vairāk nekā 20 gadiem veikti, izmantojot dabiskā ceļā ar pneimoniju inficējušos dažāda vecuma teļus, liecināja, ka tilmikozīns nav sliktāks par citiem pozitīvās kontroles līdzekļiem – ilgstošas darbības antibiotikām vai divu antibiotiku kombinācijām. Šajos pētījumos veiktā nāšu iztriepju un plaušu audu bakterioloģiskā izmeklēšana atklāja, ka galvenie pneimonijas ierosinātāji teļiem ir *M. haemolytica* un *P. multocida*.

Komiteja uzskatīja, ka ierosinātā indikācija „*M. haemolytica* un *P. multocida* izraisīto elpceļu infekciju ārstēšana” ir pietiekami pamatota ar datiem.

Attiecībā uz *Haemophilus (Actinobacillus)* un *Mycoplasma* Komiteja uzskatīja, ka dati, kas pamato iedarbību pret šiem diviem patogēniem, nav pietiekami, un reģistrācijas apliecības īpašnieki piekrita dzēst *Haemophilus (Actinobacillus)* un *Mycoplasma* no elpceļu indikācijas liellopiem.

Dati, kas apliecinātu terminu „kontrolē”, nebija iesniegti. Turklāt teksts „...un citi pret tilmikozīnu jutīgi mikroorganismi” ierosinātajā indikācijā neatbilst CVMP pārskata dokumentā par makrolīdiem,

linkozamīdiem un streptogramīniem iekļautajiem ieteikumiem (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ un CVMP vadlīnijai par pretmikrobu līdzekļu zāļu aprakstiem (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Tādējādi, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, Komiteja uzskatīja, ka pieņemama un precīzāka elpceļu indikācija liellopiem, lietojot ieteicamo devu 10 mg/kg ķermeņa masas, būtu: „Ar *Mannheimia haemolytica* un *Pasteurella multocida* saistītu elpceļu slimību ārstēšana liellopiem”.

Attiecībā uz starppirkstu nekrobacilozes ārstēšanu liellopiem *in vivo* pētījumi liecināja, ka minimālās inhibējošās koncentrācijas vērtības (MIC₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) pret lielāko daļu patogēnu celmu, kas liellopiem izraisa starppirkstu nekrobacilozi, izņemot treponēmu infekcijas, zemādas taukaudos var sasniegt pēc vienreizējas tilmikozīna subkutānas injekcijas devā 10 mg/kg ķermeņa masas.

Klīniskos pētījumos bija iekļauti dabīgā ceļā ar starppirkstu nekrobacilozi inficējušies liellopi, kuriem diagnoze nav bakterioloģiski apstiprināta. Ieteicamā deva 5–10 mg/kg ķermeņa masas šķiet pamatota, ņemot vērā pieejamos datus, taču farmakokinētikas pētījumi apvienojumā ar *in vitro* minimālās inhibējošās koncentrācijas pētījumiem liecina, ka nozīmīgu patogēnu izraisītas starppirkstu nekrobacilozes ārstēšanai liellopiem piemērotāka deva būtu 10 mg/kg ķermeņa masas.

Tādēļ, balstoties uz pieejamajiem datiem, Komiteja uzskatīja, ka indikācija „starppirkstu nekrobacilozes ārstēšana liellopiem” ir pieņemama, lietojot ieteicamo devu 10 mg/kg ķermeņa masas.

Tika publiskoti dati par atliekvielu daudzuma mazināšanos, un tie apstiprināja 70 dienu izdalīšanās periodu liellopu gaļai un subproduktiem pēc ieteicamās devas 10 mg/kg ķermeņa masas subkutānas injekcijas.

Tika publiskoti dati par atliekvielu daudzuma mazināšanos, un tie apstiprināja 36 dienu izdalīšanās periodu liellopu pienam pēc ieteicamās devas 10 mg/kg ķermeņa masas subkutānas injekcijas. Var būt bažas par gadījumiem, kad zāles ievada dzīvniekiem cietstāvēšanas laikā, jo atliekvielas pienā var būt vēl vairākas dienas pēc atnešanās. Tādēļ Komiteja uzskatīja, ka zāļu apraksta 4.11. punktā „Izdalīšanās periods(-i)” jāpievieno šāds teikums: „Ja zāles lieto govīm cietstāvēšanas periodā (saskaņā ar zāļu apraksta 4.7. apakšpunktu), pienu nedrīkst lietot cilvēka uzturā 36 dienas pēc atnešanās.”

Aitas

Panesības pētījumos skaidri pierādīts, ka tilmikozīna devas 20 mg/kg ķermeņa masas subkutāna injicēšana jēriem (7–11 kg) bija toksiska un izraisīja nāves iestāšanos. Aitas, kas sver 40 kg, bija izturīgākas un izdzīvoja pēc 150 mg/kg ķermeņa masas subkutānas ievadīšanas. Viņām attīstījās ataksija un letarģija. Lietojot 30 mg/kg ķermeņa masas, palielinājās elpošanas frekvence. Dažkārt (1 no 12 dzīvniekiem) pēc tilmikozīna subkutānas injekcijas novēroja sāpju reakciju.

Farmakokinētikas pētījumi liecina, ka tilmikozīna koncentrācija plaušās var pārsniegt 2 µg/ml ilgāk nekā trīs dienas, kas saskaņā ar 1992. gadā veiktajiem *in vitro* pētījumiem būtu terapeitisks līmenis pret *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (iepriekš pazīstama ar nosaukumu *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* un *Mycoplasma ovipneumonia*. Mākslīgas elpceļu infekcijas pētījumā ar *M. haemolytica* vienreizēja 10 mg/kg ķermeņa masas subkutāna injekcija izraisīja nozīmīgu vispārēju uzlabojumu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos ar aitām, kas dabīgā ceļā inficējušās ar *M. haemolytica*, trešajā dienā pēc vienreizējas tilmikozīna subkutānas injekcijas devā 10 mg/kg ķermeņa masas konstatēja pārliecinošu ķermeņa temperatūras pazemināšanos, kā arī

¹ CVMP Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) -

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

² CVMP guideline on the SPC for antimicrobials (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) -

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf

disponošanas un uzvedības radītāju samazināšanos. Nelīdzvērtību starp tilmikozīna un pozitīvās kontroles (ilgstošas darbības antibiotiku) grupām nekonstatēja.

Komiteja uzskatīja, ka ierosinātā indikācija „*M. haemolytica* izraisīto elpceļu infekciju ārstēšana” ir pietiekami pamatota ar datiem. Attiecībā uz *P. multocida* var secināt, ka, pamatojoties uz informāciju, kas pieejama par liellopiem, šim patogēnam vajadzētu būt norādītam indikācijā.

Attiecībā uz *Haemophilus (Actinobacillus)* un *Mycoplasma* Komiteja uzskatīja, ka dati, kas pamato iedarbību pret šiem diviem patogēniem, nav pietiekami, un reģistrācijas apliecības īpašnieki piekrita dzēst *Haemophilus (Actinobacillus)* un *Mycoplasma* no elpceļu indikācijas aitām.

Dati, kas apliecinātu terminu „kontrolē”, nebija iesniegti. Turklāt teksts „...un citi pret tilmikozīnu jutīgi mikroorganismi” ierosinātajā indikācijā neatbilst CVMP pārskata dokumentā par makrolīdiem, linkozamīdiem un streptogramīniem iekļautajiem ieteikumiem (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ un CVMP vadlīnijai par pretmikrobu līdzekļu zāļu aprakstiem (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Tādējādi, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, Komiteja uzskatīja, ka pieņemama elpceļu indikācija aitām, lietojot ieteicamo devu 10 mg/kg ķermeņa masas, būtu: „*Mannheimia haemolytica* un *Pasteurella multocida* izraisītu elpceļu infekciju ārstēšana”.

Attiecībā uz *Dichelobacter nodosus* un *Fusobacterium necrophorum* izraisītas pēdu puves ārstēšanu aitām *in vitro* pētījumi liecināja, ka minimālās inhibējošās koncentrācijas vērtības ($MIC_{50} < 0,25 - 0,5 \mu\text{g/ml}$) vairākām baktērijām, kas izraisa aitu pēdu puvi, liecina par jutību pret tilmikozīnu, taču daži celmi bija rezistenti. Farmakokinētikas dati liecināja, ka pēc 5 mg/kg ķermeņa masas vai 10 mg/kg ķermeņa masas subkutānas injicēšanas tilmikozīns labi izkliedējas aitu ādā. Klīniskā lauka pētījumā, ietverot smagus gadījumus, ārstēšana ar tilmikozīnu 5 mg/kg ķermeņa masas vai 10 mg/kg ķermeņa masas devā nodrošināja labāku izārstēšanas rādītāju nekā pozitīvās kontroles grupā (amoksicilīns 15 mg/kg ķermeņa masas). Recidīvu procentuālais daudzums vismazākais bija tilmikozīna 10 mg/kg ķermeņa masas grupā, kas liecina, ka būtu ieteicama šī deva.

Tādējādi, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, Komiteja uzskatīja indikāciju „ar *Dichelobacter nodosus* un *Fusobacterium necrophorum* saistītas pēdu puves ārstēšana aitām” par pieņemamu, lietojot ieteicamo devu 10 mg/kg ķermeņa masas.

Attiecībā uz *Staphylococcus aureus* un *Mycoplasma agalactiae* izraisīta akūta mastīta ārstēšanu aitām *Staphylococcus aureus* un *Mycoplasma agalactiae* saskaņā ar noteiktajām minimālās inhibējošās koncentrācijas vērtībām (*S. aureus* MIC $< 0,25 - 1 \mu\text{g/ml}$, *M. agalactiae* MIC = $0,5 \mu\text{g/ml}$) ir jutīgi pret tilmikozīnu. Trešajā dienā pienā noteiktā tilmikozīna koncentrācija bija $1,2 \mu\text{g/ml}$, kas liecina, ka koncentrācija pārsniedz minimālo inhibējošo koncentrāciju pret lielāko daļu patogēnu. Inficēšanas ar *Staphylococcus aureus* pētījumā aitu ārstēšana ar tilmikozīnu (10 mg/kg ķermeņa masas vienreizējas zemādas injekcijas veidā) izraisīja nozīmīgi mazāku mirstību un nodrošināja vairāk normālu tesmeņu 10. dienā, lai gan piena paraugi ārstētajiem dzīvniekiem 10. dienā aizvien bija bakterioloģiski pozitīvi. Lauka pētījumā, iekļaujot aitas ar dabīgā veidā iegūtas *Mycoplasma agalactiae* infekcijas izraisītu mastītu, vienreizēja subkutāna tilmikozīna ievadīšana devā 10 mg/kg ķermeņa masas nodrošināja nozīmīgi mazākus piena un vispārējos tesmeņa vērtējumus nekā ilgstošas darbības oksitetraciklīns. 10. dienā tilmikozīnam aizvien bija mazāki tesmeņa vērtējumi, lai gan atšķirība vairs nebija nozīmīga. CVMP secināja, ka tā kā alternatīvu veterināro zāļu pieejamība šīs indikācijas gadījumā ir ierobežota un nav saņemti ziņojumi par iespējamu neefektivitāti, indikācija „ar *Staphylococcus aureus* un *Mycoplasma agalactiae* saistīta mastīta ārstēšana aitām” ir jāsauglabā, bet modificētā veidā, lai labāk atspoguļotu pētījuma rezultātus – „ar *Staphylococcus aureus* un *Mycoplasma agalactiae* saistīta akūta mastīta ārstēšana aitām”. Fakts, ka klīniskā pētījumā nav pierādīta bakterioloģiska izārstēšana, jānorāda zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā „Īpaši brīdinājumi par katru mērķa sugu”.

Indikāciju „Papildlīdzeklis *Chlamydia psittaci* izraisīta enzootiska aitu aborta uzliesmojumu kontrolei” atbalstīja vienīgi pozitīvās kontroles dati. Ārstēšanai vajadzētu būt profilaktiskai, kas

neatbilst piesardzīgas antibiotiku lietošanas principiem. Pēc tam, kad CVMP bija paudusi nopietnas bažas par ierosināto indikāciju „Papildlīdzeklis *Chlamydia psittaci* izraisīta enzootiska aitū aborta uzliesmojumu kontrolei”, reģistrācijas apliecības īpašnieki piekrita no zāļu apraksta izņemt visas atsauces uz šo indikāciju.

Tika publiskoti dati par atliekvielu daudzuma mazināšanos, un tie apstiprināja 42 dienu izdalīšanās periodu aitū gaļai un subproduktiem pēc ieteicamās devas 10 mg/kg ķermeņa masas subkutānas injekcijas.

Tika publiskoti dati par atliekvielu daudzuma mazināšanos, un tie apstiprināja 18 dienu izdalīšanās periodu aitū pienam pēc ieteicamās devas 10 mg/kg ķermeņa masas subkutānas injekcijas. Var būt bažas par gadījumiem, kad zāles ievada dzīvniekiem cietstāvēšanas laikā, jo atliekvielas pienā var būt vēl vairākas dienas pēc atnešanās. Tādēļ Komiteja uzskatīja, ka zāļu apraksta 4.11. punktā „Izdalīšanās periods(-i)” jāpievieno šāds teikums: „Ja zāles lieto aitām cietstāvēšanas periodā (saskaņā ar zāļu apraksta 4.7. apakšpunktu), pienu nedrīkst lietot cilvēka uzturā 18 dienas pēc atnešanās.”

Truši

Klīniskā pētījumā pasterelozī ārstēja ar devu 25 mg/kg ķermeņa masas. Tā kā nebija iesniegti pētījumi par devas noteikšanu trušiem, pamatojoties uz pieejamiem datiem, nav iespējams izdarīt secinājumu, ka pasterelozī var ārstēt ar ieteicamo tilmikozīna devu 10 mg/kg ķermeņa masas. *Bordetella bronchiseptica* nebija izolēta nevienā klīniskā vai preklīniskā pētījumā un ar šo baktēriju nav veikts neviens *in vitro* pētījums. *Staphylococcus aureus* nebija izolēts nevienā preklīniskā vai klīniskā pētījumā.

Otrā klīniskā pētījumā, kurā pētīja tilmikozīna iedarbīgumu pret reproduktīvās sistēmas slimībām, konstatēja līdzvērtību pozitīvai kontrolei (penicilīns kombinācijā ar aminoglikozīdu), taču negatīva kontrole nebija izmantota. Tādēļ ir grūti novērtēt tilmikozīna iedarbīgumu, jo bakterioloģiskā diagnoze nebija noteikta un gan tilmikozīnu, gan pozitīvo kontroli lietoja kā profilaktisku terapiju piecas dienas pirms atnešanās,

Kopumā jāsecina, ka datu, kas apliecina ierosinātās indikācijas trušiem, ir maz vai to nav.

Turklāt zāļu drošuma robeža neatbilst drošai zāļu lietošanai trušiem, jo ir jālieto ļoti mazs tilpums. Ievadot injekcijas veidā, tilmikozīnam ir šaurš drošuma intervāls. Tādēļ CVMP 2005. gadā ierobežoja *Micotil* lietošanu tikai aitām, kas sver vairāk nekā 15 kg, nosakot, ka šīs zāles drīkst ievadīt vienīgi veterinārārsts (saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu veiktā *Micotil 300* pārvērtēšanas procedūra (EMA/V/A/010)). Šīm aitām noteiktajam ierobežojumam ir grūti līdzās pastāvēt ar atļauju lietot šīs zāles trušiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 5 kg (trušus parasti nokauj, kad tie sver aptuveni 2,5 kg). Deva ir 10 mg tilmikozīna uz kg ķermeņa masas, kas atbilst 1 ml zāļu uz 30 kg ķermeņa masas. Trusim, kurš sver 5 kg, būtu nepieciešams 0,1 ml zāļu, bet augošam trusim – aptuveni 0,05 ml. Lietojot tik mazu zāļu daudzumu, iespējama pārdozēšana.

Pēc iepriekš minēto datu novērtējuma un, ņemot vērā CVMP nopietnās bažas par šo zāļu lietošanu trušiem kā mērķa sugai, reģistrācijas apliecības īpašnieki piekrita dzēst no zāļu apraksta visas atsauces uz trušiem.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Vairākos pētījumos konstatēja, ka 10 mg tilmikozīna/kg ķermeņa masas ir efektīva deva pret *M. haemolytica* un *P. multocida* izraisītām elpceļu slimībām liellopiem un aitām.

Tā kā minimālās inhibējošās koncentrācijas vērtības pret *M. haemolytica* pēdējo desmit gadu laikā ir palielinājušās, MIC₉₀ dati, kas iegūti nesen izolētiem Eiropas celmiem, jānorāda zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā „Farmakodinamiskās īpašības”.

Pieejamie dati liecināja, ka, lietojot ierosināto devu 10 mg tilmikozīna/kg ķermeņa masas, tilmikozīns ir efektīvs līdzeklis starppirkstu nekrobacilozes ārstēšanai liellopiem un pēdu puves ārstēšanai aitām.

Pētījumos pierādīts, ka tilmikozīns devā 10 mg/kg ķermeņa masas ir efektīvs pret *Staphylococcus aureus* un *Mycoplasma agalactiae* izraisītu akūtu mastītu aitām, lai gan bakterioloģiska izārstēšana nav pierādīta. Fakts, ka klīniskā pētījumā nav pierādīta bakterioloģiska izārstēšana, jānorāda zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā „Īpaši brīdinājumi par katru mērķa sugu”.

Pēc tam, kad CVMP bija paudusi nopietnas bažas par zāļu lietošanu trušiem kā mērķa sugai un kā „papildlīdzekli *Chlamydia psittaci* izraisīta enzootiska aitu aborta uzliesmojumu kontrolei”, reģistrācijas apliecības īpašnieki piekrita no zāļu apraksta izņemt visas atsauces uz trušiem un enzootisku aitu abortu.

Attiecībā uz izdalīšanās periodiem liellopiem un aitām var būt bažas par gadījumiem, kad zāles ievada dzīvniekiem cietstāvēšanas laikā, jo atliekvielas pienā var būt vēl vairākas dienas pēc atnešanās. Tādēļ zāļu apraksta 4.11. apakšpunktā „Izdalīšanās periods(-i)” jāiekļauj šādi brīdinājumi: (i) „Ja zāles lieto govīm cietstāvēšanas periodā (saskaņā ar zāļu apraksta 4.7. apakšpunktu), pienu nedrīkst lietot cilvēka uzturā 36 dienas pēc atnešanās” un (ii) „Ja zāles lieto aitām cietstāvēšanas periodā (saskaņā ar zāļu apraksta 4.7. apakšpunktu), pienu nedrīkst lietot cilvēka uzturā 18 dienas pēc atnešanās”.

Vispārējo ieguvumu un riska attiecību, lietojot šīs zāles liellopiem un aitām, uzskatīja par pozitīvu, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu aprakstā (skatīt III pielikumu).

Zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas grozījumu pamatojums

Tā kā:

- CVMP ņēma vērā, ka pārvērtēšanas procedūras mērķis bija zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana;
- CVMP pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju un visus kopumā iesniegtos datus;

CVMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, un šim nolūkam *Micotil 300 Injectie* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) apraksts, marķējuma un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā.

III Pielikums

Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Jāaizpilda nacionāli.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur:

Aktīvā viela:

Tilmikozīns 300 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Caurspīdīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Liellopi un aitas

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Liellopi

Ar baktērijām *Mannheimia haemolytica* un *Pasteurella multocida* saistīto liellopu elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai.

Interdigitālās nekrobacilozes ārstēšanai.

Aitas

Baktēriju *Mannheimia haemolytica* un *Pasteurella multocida* izraisītu elpceļu infekciju ārstēšanai.

Baktēriju *Dichelobacter nodosus* un *Fusobacterium necrophorum* izraisītas pēdu puves ārstēšanai aitām.

Baktēriju *Staphylococcus aureus* un *Mycoplasma agalactiae* izraisīta aitu mastīta ārstēšanai.

4.3 Kontrindikācijas

Neievadīt intravenozi.

Neievadīt intramuskulāri.

Neievadīt jēriem, kuru svars ir mazāks par 15 kg.

Neievadīt primātiem.

Neievadīt cūkām.

Neievadīt zirgiem un ēzeļiem.

Neievadīt kazām.

Nelietot, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi par katru mērķa sugu

Aitas

Klīniskie pētījumi nepierādīja bakterioloģisku izārstēšanu aitām ar akūtu mastītu, ko izraisa *Staphylococcus aureus* un *Mycoplasma agalactiae*.

Neievadiet jēriem, kas sver mazāk nekā 15 kg, jo pastāv pārdozēšanas toksicitātes risks.

Pareiza jēru svēršana ir svarīga, lai izvairītos no pārdozēšanas. 2 ml vai mazākas šļirces izmantošana sekmēs precīzu dozēšanu.

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Lietojojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi.

Lai izvairītos no pašinjicēšanas, nelietot automātiskās injicēšanas ierīci.

Kad vien iespējams, zāles jālieto tikai pamatojoties uz mikroorganismu jutīguma pārbaudes rezultātiem.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Operatora drošības brīdinājumi:

TILMIKOZĪNA INJEKCIJAS CILVĒKIEM VAR BŪT LETĀLAS – IEVĒROJIET ĪPAŠU PIESARDZĪBU, LAI IZVAIRĪTOS NO NEJAUŠAS SEVIS INJICĒŠANAS, UN PRECĪZI IEVĒROJIET IEVADĪŠANAS NORĀDĪJUMUS UN ZEMĀK SNIEGTĀS VADLĪNIJAS

- Šīs zāles drīkst ievadīt tikai veterinārārstam.
- Nekad nepārnēsājiet šļirci, kas papildīta ar “zāļu nosaukums (jāaizpilda nacionāli)”, kurai pievienota adata. Adatai jābūt pievienotai šļircei, tikai papildot šļirci vai ievadot injekciju. Visā pārējā laikā šļirces un adatas turiet atsevišķi.
- Nelietojiet automātiskās injekcijas ierīces.
- Nodrošiniet, lai dzīvnieki būtu pienācīgi savaldīti, tostarp tuvumā esošie.
- Nestrādājiet vienatnē, izmantojot “produkta nosaukums (jāaizpilda nacionāli)”.
- Ja notikusi nejauša (gadījuma rakstura) pašinjicēšana NEKAVĒJOTIES MEKLĒT MEDICĪNISKO PALĪDZĪBU un paņemiet līdzī flakonu vai lietošanas instrukciju. Injekcijas vietā pielieciet ledus kompresi (nelieciet klāt tieši ledu).

Papildu drošības brīdinājumi operatoram:

- Izvairieties no saskares ar ādu un acīm. Pēc nejaušas saskares ar ādu vai iekļūšanas acīs, skarto vietu skalot ar lielu ūdens daudzumu.
- Var izraisīt sensibilizāciju saskarē ar ādu. Pēc lietošanas nomazgāt rokas.

PIEZĪME ĀRSTAM

TILMIKOZĪNA INJICĒŠANA CILVĒKIEM IR TIKUSI SAISTĪTA AR NĀVES GADĪJUMIEM.

Toksiskās iedarbības mērķorgāni ir sirds un asinsvadu sistēma, un šo toksicitāti izraisa kalcija kanālu blokāde. Intravenozā kalcija hlorīda ievadīšana jāapsver tikai tad, ja ir pozitīva atbildes reakcija ārstēšanai ar tilmikozīnu.

Pētījumos ar suņiem tilmikozīns izraisīja negatīvu inotropo efektu ar izrietošu tahikardiju un sistēmiskā arteriālā asinsspiediena un arteriālā pulsa spiediena samazināšanos.

NEIEVADIET ADRENALĪNU VAI BETA-ADRENERĢISKOS ANTAGONISTUS, PIEMĒRAM, PROPRANOLOLU.

Cūkām tilmikozīna izraisīta letalitāte tiek pastiprināta ar adrenalīnu.

Suņiem kalcija hlorīda ievadīšana vēnā uzrādīja pozitīvu efektu uz kreisā priekškambara inotropo stāvokli un dažus uzlabojumus asinsvadu asinsspiedienā un tahikardijā.

Pirmsklīniskie dati un atsevišķi klīniskie ziņojumi norāda, ka kalcija hlorīda infūzijas var palīdzēt novērst tilmikozīna izraisītās izmaiņas asinsspiedienā un sirdsdarbības biežumā cilvēkiem.

Dobutamīna ievadīšana jāapsver arī ņemot vērā tā pozitīvos inotropos efektus, lai gan tas neietekmē tahikardiju.

Tā kā tilmikozīns audos saglabājas vairākas dienas, sirds un asinsvadu sistēma stingri jāuzrauga un jānodrošina atbilstoša ārstēšana.

Ārstiem, kas ārstē pacientus, kuri nonākuši saskarē ar šo savienojumu, ieteicams apspriest klīniskos pasākumus ar Valsts toksikoloģijas informācijas centru pa tālruni: **00371 67042468**

4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Dažreiz injekcijas vietā var parādīties viegls izklīdēts pietūkums, bet tas izzūd piecās līdz astoņās dienās. Retos gadījumos novērots guļus stāvoklis, nepareiza koordinācija un krampji.

Ir novērota liellopu nāve pēc vienas intravenozas devas 5 mg/kg ķermeņa svara un pēc sekojošas zemādas injekcijas devās 150 mg/kg ķermeņa svara 72 stundu intervālos. Cūkām intramuskulārā injekcija pie 20 mg/kg ķermeņa svara ir izraisījusi nāvi. Aitas ir gājušas bojā pēc vienas intravenozas injekcijas 7,5 mg/kg ķermeņa svara.

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums grūsnības laikā.

Lietot pēc ārstējošā veterinārārsta potenciālā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbību starp makrolīdiem un jonoforiem varēja novērot dažām sugām.

4.9 Devas un lietošanas veids

Tikai zemādas injekcijām.

Izmantojiet 10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml "produkta nosaukums (jāaizpilda nacionāli)" uz 30 kg ķermeņa svara).

Liellopi:

Ievadīšanas veids:

Iesūciet šļircē nepieciešamo devu no flakona un noņemiet šļirci no adatas, atstājot adatu flakonā. Kad jāārstē dzīvnieku grupa, atstājiet adatu flakonā, lai izņemtu turpmākās devas. Savaldiet dzīvnieku un ieduriet atsevišķu adatu zemādas injekcijas vietā, vēlams ādas krokā virs ribām aiz pleca. Pievienojiet šļirci adatai un injicējiet ādas krokas pamatnē. Neinjicējiet vairāk nekā 20 ml vienā injekcijas vietā.

Aitas:**Ievadīšanas veids:**

Pareiza jēru svēršana ir svarīga, lai izvairītos no pārdozēšanas. 2 ml vai mazākas šļircēs izmantošana sekmēs precīzu dozēšanu

Iesūciet šļircē nepieciešamo devu no flakona un noņemiet šļirci no adatas, atstājot adatu flakonā. Savaldiet aitu, vienlaikus pārliecieties pār dzīvnieku, un iedurot atsevišķu adatu zemādas injekcijas vietā, vēlams ādas krokā virs ribām aiz pleca. Pievienojiet šļirci adatai un injicējiet ādas krokas pamatnē. Neinjicējiet vairāk nekā 2 ml vienā injekcijas vietā.

Ja nav uzlabojumu 48 stundu laikā, ir jāapstiprina diagnoze.

Nepieļaujiet piesārņojuma rašanos flakonā lietošanas laikā. Flakons jāpārbauda vizuāli, vai nav svešķermeņu daļiņu un/vai anormāls fiziskais izskats. Ja kāds no tiem tiek novērots, izmetiet flakonu.

4.10 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Liellopiem zemādas injekcijas 10, 30 un 50 mg/kg ķermeņa svara, kas atkārtotas trīs reizes ar 72 stundu intervālu, neizraisīja nāvi. Injekcijas vietā novēroja tūsku. Vienīgais bojājums, kas novērots autopsijas laikā, bija miokarda nekroze grupā, kas ārstēta ar 50 mg/kg ķermeņa svara.

Devas 150 mg/kg ķermeņa svara, kas tika ievadītas zem ādas ar 72 stundu intervālu, izraisīja nāvi. Injekcijas vietā novērotā tūska un autopsijā novērotā nelielā miokarda nekroze bija vienīgie konstatētie bojājumi. Citi novērotie simptomi bija: grūtības pārvietoties, samazināta apetīte un tahikardija.

Aitām viena injekcija (aptuveni 30 mg/kg ķermeņa svara) var izraisīt nelielu elpošanas ātruma pieaugumu. Lielākas devas (150 mg/kg ķermeņa svara) izraisīja ataksiju, letarģiju un nespēju pacelt galvu.

Nāve iestājās pēc vienas atsevišķas intravenozas injekcijas 5 mg/kg ķermeņa svara liellopiem un 7,5 mg/kg ķermeņa svara aitām.

4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā**Liellopi:**

Gaļa un blakusprodukti: 70 dienas

Piens: 36 dienas

Ja produkts ievadīts govīm cietstāves perioda laikā vai grūsnām piena telēm (saskaņā ar iepriekš esošo 4.7. punktu), pienu nedrīkst izmantot cilvēku uzturā līdz 36 dienām pēc atnešanās.

Aitas:

Gaļa un blakusprodukti: 42 dienas

Piens: 18 dienas

Ja produkts ievadīts aitām cietstāves perioda laikā vai grūsnām aitām (saskaņā ar iepriekš esošo 4.7. punktu), pienu nedrīkst izmantot cilvēku uzturā līdz 18 dienām pēc jēru atnešanās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: antibakteriālie līdzekļi sistēmiskai izmantošanai, makrolīdi.

AQT vet kods: QJ01FA91

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Tilmikozīns ir galvenokārt baktericīda pussintētiska makrolīdu grupas antibiotika. Tiek uzskatīts, ka tas ietekmē olbaltumvielu sintēzi. Tā ir bakteriostatiska darbība, bet augstā koncentrācijā tā var būt baktericīda. Šī antibakteriālā aktivitāte ir dominējoša pret grampozitīviem mikroorganismiem ar aktivitāti pret dažiem gramnegatīviem organismiem un liellopu un aitu izcelsmes mikoplazmu. Īpaši tās darbība ir parādījusies pret šādiem mikroorganismiem:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, un *Mycoplasma* liellopu un aitu izcelsmes organismi.

Minimālās inhibīcijas koncentrācija, kas mērīta nesēn (2009.-2012.) izolētu Eiropas lauku celmiem, iegūta no liellopu elpceļu slimības.

Baktēriju sugas	MIC (µg/ml) diapazons	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

Klīnisko un laboratorijas standartu institūts (CLSI) ir noteicis interpretēšanas kritērijus tilmikozīnam pret liellopu izcelsmes *M. haemolytica* un īpaši liellopu elpošanas sistēmas slimībai, kā ≤ 8 µg/ml = jutīgs 16 µg/ml = vidējs un ≥ 32 µg/ml = rezistents. CLSI pašreizējā laika posmā nav interpretēšanas kritēriju liellopu izcelsmes *P. multocida*, tomēr ir interpretēšanas kritēriji cūku izcelsmes *P. multocida*, īpaši cūku elpošanas sistēmas slimībai, kā ≤ 16 µg/ml = jutīgs un ≥ 32 µg/ml = rezistents.

Zinātniski pierādījumi liecina, ka makrolīdi darbojas sinerģiski ar uzņēmeja imūno sistēmu. Novērots, ka makrolīdi veicina fagocītu spēju nogalināt baktērijas.

Pēc orālas vai parenterālas tilmikozīna ievadīšanas galvenais mērķa orgāns toksicitātei ir sirds. Sirdsdarbības primārie efekti ir paātrināta sirdsdarbība (tahikardija) un samazināta savilkšanās spēja (negatīva inotropija). Sirds un asinsvadu toksicitāte var būt izraisīta kalcija kanālu blokādes dēļ.

Suņiem CaCl₂ ārstēšana uzrādīja pozitīvu efektu uz kreisā kambara inotropo stāvokli pēc tilmikozīna ievadīšanas un dažas izmaiņas asinsvadu asinsspiedienā un sirdsdarbības biežumā.

Dobutamīns daļēji kompensēja negatīvos inotropos efektus, ko tilmikozīns izraisīja suņiem. Beta adrenerģiskie antagonisti, piemēram, propranolols saasināja tilmikozīna negatīvo inotropiju suņiem.

Cūkām intramuskulāra injekcija 10 mg tilmikozīna/kg ķermeņa svara izraisīja paātrinātu elpošanu, vemšanu un krampjus; 20 mg/kg ķermeņa svara izraisīja mirstību 3 no 4 cūkām un 30 mg/kg ķermeņa svara izraisīja visu 4 testēto cūku nāvi. Tilmikozīna 4,5 līdz 5,6 mg/kg ķermeņa svara intravenozā injekcija, kam sekoja 2 līdz 6 ml adrenalīna (1/1000) intravenozās injekcijas, izraisīja nāvi visām 6 cūkām, kurām tika veiktas injekcijas. Cūkas, kurām tika ievadīti 4,5 līdz 5,6 mg tilmikozīna/kg ķermeņa svara intravenozi bez adrenalīna, visas izdzīvoja. Šie rezultāti liecina, ka intravenozais adrenalīns var būt kontraindicēts.

Ir novērota krusteniska rezistence starp tilmikozīnu un pārējiem makrolīdiem un linkomicīnu.

5.2 Farmakokinētiskie dati

Absorbcija: Ir veikti vairāki pētījumi. Rezultāti rāda, ka, ievadot kā rekomendēts teļiem un aitām ar zemādas injekciju muguras-sānu krūškurvja daļā, galvenie parametri ir:

	Devas rādītājs	Tmax	Cmax
Liellopi: Jaundzimušie teļi	10 mg/kg ķermeņa svara	1 stunda	1,55 µg/ml
Barošanas liellopi	10 mg/kg ķermeņa svara	1 stunda	0,97 µg/ml
Aitas			
40 kg dzīvnieki	10 mg/kg ķermeņa svara	8 stundas	0,44 µg/ml
28-50 kg dzīvnieki	10 mg/kg ķermeņa svara	8 stundas	1,18 µg/ml

Izplatīšanās: Pēc zemādas injekcijas tilmikozīns tiek izplatīts visā organismā, bet jo īpaši augstā līmenī ir atrodams plaušās.

Biotransformācija: Veidojas vairāki metabolīti, dominē metabolīts, kas identificēts kā T1 (N-demetilēts tilmikozīns). Tomēr lielākā tilmikozīna daļa tiek izvadīta nemainīta.

Izdalīšanās: Pēc zemādas injekcijas tilmikozīns izdalās galvenokārt caur žulti fēcēs, bet neliela daļa izdalās caur urīnu. Pusperiods pēc zemādas injekcijām liellopiem ir 2-3 dienas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Propilēnglikols
Fosforskābe (pH līmeņa regulēšanai)
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, šīs veterinārās zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 2 gadi
Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Sargāt no tiešiem saules stariem.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

25 ml, 50 ml, 100 ml vai 250 ml dzintara krāsas stikla flakoni (I vai II tips), kas noslēgti ar gumijas korķi un alumīnija stiprinājumu. Katrs flakons ir iepakots kartona iepakojumā.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

Veterinārās zāles nedrīkst izmest notekūdeņu vai kanalizācijas sistēmās.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Jāaizpilda nacionāli.

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

Jāaizpilda nacionāli.

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Jāaizpilda nacionāli.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Jāaizpilda nacionāli.

**RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI
LIETOŠANAS AIZLIEGUMS**

Jāaizpilda nacionāli.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona iepakojums

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Jāaizpilda nacionāli.

2. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Tilmikozīns 300 mg/ml

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. MĒRĶA SUGAS

Liellopi un aitas

6. INDIKĀCIJA(-S)

Liellopi

Ar baktērijām *Mannheimia haemolytica* un *Pasteurella multocida* saistīto liellopu elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai.

Interdigitālās nekrobacilozes ārstēšanai.

Aitas

Baktēriju *Mannheimia haemolytica* un *Pasteurella multocida* izraisītu elpceļu infekciju ārstēšanai.

Baktēriju *Dichelobacter nodosus* un *Fusobacterium necrophorum* izraisītas pēdu puves ārstēšanai aitām.

Baktēriju *Staphylococcus aureus* un *Mycoplasma agalactiae* izraisīta aitu mastīta ārstēšanai.

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

TIKAI ZEMĀDAS INJEKCIJĀM.

Pirms lietošanas skatīt atlokāmo marķējuma maketu vai lietošanas instrukciju.

Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi.

Lai izvairītos no pašinjicēšanas, nelietot automātiskās injicēšanas ierīci.

Zāļu lietošanu jābalsta uz jutības pārbaudi.

Nepieļaujiet piesārņojuma rašanos flakonā izmantošanas laikā. Flakons jāpārbauda vizuāli, vai nav svešķermeņu daļiņu un/vai anormāls fiziskais izskats. Ja kāds no tiem tiek novērots, izmetiet flakonu.

Izmantojiet 10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml “produkta nosaukums (jāaizpilda nacionāli)” uz 30 kg ķermeņa svara).

Neārstējiet jērus, kas sver mazāk nekā 15 kg, jo pastāv pārdozēšanas toksicitātes risks.

Pareiza jēru svēršana ir svarīga, lai izvairītos no pārdozēšanas. 2 ml vai mazākas šļirces izmantošana sekmēs precīzu dozēšanu.

Ja nav uzlabojumu 48 stundu laikā, ir jāapstiprina diagnoze.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIĒKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Liellopi:

Gaļa un blakusprodukti: 70 dienas

Piens: 36 dienas

Aitas:

Gaļa un blakusprodukti: 42 dienas

Piens: 18 dienas

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neievadīt intravenozi. Intravenozā injekcija liellopiem un aitām ir bijusi letāla.

Neievadīt intramuskulāri.

Neievadīt jēriem, kuru svars nepārsniedz 15 kg.

Neievadīt zirgiem, ēzeļiem, cūkām, kazām vai primātiem. Zāļu ievadīšana kazām un cūkām ir bijusi letāla.

Nelietot, ja ir zināma paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

Operatora drošības brīdinājumi

TILMIKOZĪNA INJEKCIJAS CILVĒKIEM VAR BŪT LETĀLAS – IEVĒROJIET ĪPAŠU PIESARDZĪBU, LAI IZVAIRĪTOS NO NEJAUŠAS SEVIS INJICĒŠANAS, UN PRECĪZI IEVĒROJIET IEVADĪŠANAS NORĀDĪJUMUS UN ZEMĀK SNIEGTĀS VADLĪNIJAS

- Šīs zāles drīkst ievadīt tikai veterinārārst.
- Nekad nepārnēsājiet šļirci, kas piepildīta ar “zāļu nosaukums (jāaizpilda nacionāli)”, kurai pievienota adata. Adatai jābūt pievienotai šļircei, tikai piepildot šļirci vai ievadot injekciju. Visā pārējā laikā šļirces un adatas turiet atsevišķi.
- Nelietojiet automātiskās injekcijas ierīces.
- Nodrošiniet, lai dzīvnieki būtu pienācīgi savaldīti, tostarp tuvumā esošie.
- Nestrādājiet vienatnē, izmantojot “produkta nosaukums (jāaizpilda nacionāli)”.
- Ja notikusi nejauša (gadījuma rakstura) pašinjicēšana NEKAVĒJOTIES MEKLĒT MEDICĪNISKO PALĪDZĪBU un paņemiet līdzi flakonu vai lietošanas instrukciju. Injekcijas vietā pielieciet ledus kompresi (nelieciet klāt tieši ledu).

PIEZĪME ĀRSTAM: sīkākai informācijai lūdzu skatīt etiķetes iekšpusi vai lietošanas instrukciju.

Papildu drošības brīdinājumi operatoram:

- Izvairieties no saskares ar ādu un acīm. Pēc nejaušas saskares ar ādu vai iekļūšanas acīs, skarto vietu skalot ar lielu ūdens daudzumu.

- Var izraisīt sensibilizāciju saskarē ar ādu. Pēc lietošanas nomazgāt rokas.

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc pirmreizējas atvēršanas izlietot 28 dienās.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Sargāt no tiešiem saules stariem.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTO VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem.
Recepšu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Jāaizpilda nacionāli

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Jāaizpilda nacionāli

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Stikla flakons – pamata marķējuma makets (atlokāmā marķējuma maketa informācija ir tāda pati kā lietošanas instrukcija)

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Jāaizpilda nacionāli.

2. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Tilmikozīns 300 mg/ml

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. MĒRĶA SUGAS

Liellopi un aitas

6. INDIKĀCIJA(S)

Liellopi

Ar baktērijām *Mannheimia haemolytica* un *Pasteurella multocida* saistīto liellopu elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai.

Interdigitālās nekrobacilozes ārstēšanai.

Aitas

Baktēriju *Mannheimia haemolytica* un *Pasteurella multocida* izraisītu elpceļu infekciju ārstēšanai.

Baktēriju *Dichelobacter nodosus* un *Fusobacterium necrophorum* izraisītas pēdu puves ārstēšanai aitām.

Baktēriju *Staphylococcus aureus* un *Mycoplasma agalactiae* izraisīta aitu mastīta ārstēšanai.

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

TIKAI ZEMĀDAS INJEKCIJĀM.

Pirms lietošanas skatīt atlokāmo marķējuma maketu vai lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Sīkākai informācijai skatīt atlokāmo marķējuma maketu vai lietošanas instrukciju.

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Operatora drošības brīdinājumi

TILMIKOZĪNA INJEKCIJAS CILVĒKIEM VAR BŪT LETĀLAS – IEVĒROJIET ĪPAŠU PIESARDZĪBU, LAI IZVAIRĪTOS NO NEJAUŠAS SEVIS INJICĒŠANAS, UN PRECĪZI IEVĒROJIET IEVADĪŠANAS NORĀDĪJUMUS UN ZEMĀK SNIEGTĀS VADLĪNIJAS

- Šīs zāles drīkst ievadīt tikai veterinārārsts.
- Nekad nepārnēsājiet šļirci, kas piepildīta ar “*zāļu nosaukums (jāaizpilda nacionāli)*”, kurai pievienota adata. Adatai jābūt pievienotai šļircei, tikai piepildot šļirci vai ievadot injekciju. Visā pārējā laikā šļirces un adatas turiet atsevišķi.
- Nelietojiet automātiskās injekcijas ierīces.
- Nodrošiniet, lai dzīvnieki būtu pienācīgi savaldīti, tostarp tuvumā esošie.
- Nestrādājiet vienatnē, izmantojot “*produkta nosaukums (jāaizpilda nacionāli)*”.
- Ja notikusi nejauša (gadījuma rakstura) pašinjicēšana NEKAVĒJOTIES MEKLĒT MEDICĪNISKO PALĪDZĪBU un paņemiet līdzī flakonu vai lietošanas instrukciju. Injekcijas vietā pielieciet ledus kompresi (nelieciet klāt tieši ledu).

PIEZĪME ĀRSTAM: sīkākai informācijai lūdzu skatīt etiķetes iekšpusi vai lietošanas instrukciju.

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc pirmreizējas atvēršanas izlietot 28 dienās.

Izmešanas datums.....

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Sargāt no tiešiem saules stariem.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTO VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem.

Recepšu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Jāaizpilda nacionāli.

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Jāaizpilda nacionāli.

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Veterināro zāļu nosaukums (jāaizpilda nacionāli)

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Jāaizpilda nacionāli

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

Jāaizpilda nacionāli

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Jāaizpilda nacionāli

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Tilmikozīns 300 mg/ml

4. INDIKĀCIJAS

Liellopi

Ar baktērijām *Mannheimia haemolytica* un *Pasteurella multocida* saistīto liellopu elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai.

Interdigitālās nekrobacilozes ārstēšanai.

Aitas

Baktēriju *Mannheimia haemolytica* un *Pasteurella multocida* izraisītu elpceļu infekciju ārstēšanai.

Baktēriju *Dichelobacter nodosus* un *Fusobacterium necrophorum* izraisītas pēdu puves ārstēšanai aitām.

Baktēriju *Staphylococcus aureus* un *Mycoplasma agalactiae* izraisīta aitu mastīta ārstēšanai.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Neievadīt intravenozi.

Neievadīt intramuskulāri.

Neievadīt jēriem, kuru svars ir mazāks par 15 kg.

Neievadīt primātiem.

Neievadīt cūkām.

Neievadīt zirgiem un ēzeļiem.

Neievadīt kazām.

Nelietot, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Dažreiz injekcijas vietā var parādīties viegls izkļiedēts pietūkums, bet tas izzūd piecās līdz astoņās dienās. Retos gadījumos novērots guļus stāvoklis, nepareiza koordinācija un krampji.

Ir novērota liellopu nāve pēc vienas intravenozas devas 5 mg/kg ķermeņa svara un pēc sekojošas zemādas injekcijas devās 150 mg/kg ķermeņa svara 72 stundu intervālos. Cūkām intramuskulārā injekcija pie 20 mg/kg ķermeņa svara ir izraisījusi nāvi. Aitas ir gājušas bojā pēc vienas intravenozas injekcijas 7,5 mg/kg ķermeņa svara.

Ja novērojat jebkuras būtiskas blakusparādības vai citu iedarbību, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, lūdzu, informējiet par tām savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Liellopi un aitas.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

TIKAI ZEMĀDAS INJEKCIJĀM.

Izmantojiet 10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml “*produkta nosaukums (jāaizpilda nacionāli)*” uz 30 kg ķermeņa svara).

Liellopi:

Ievadīšanas veids:

Iesūciet šļircē nepieciešamo devu no flakona un noņemiet šļirci no adatas, atstājot adatu flakonā. Kad jāārstē dzīvnieku grupa, atstājiet adatu flakonā, lai izņemtu turpmākās devas. Savaldiet dzīvnieku un ieduriet atsevišķu adatu zemādas injekcijas vietā, vēlams ādas krokā virs ribām aiz pleca. Pievienojiet šļirci adatai un injicējiet ādas krokas pamatnē. Neinjicējiet vairāk nekā 20 ml vienā injekcijas vietā.

Aitas:

Ievadīšanas veids:

Pareiza jēru svēršana ir svarīga, lai izvairītos no pārdozēšanas. 2 ml vai mazākas šļircēs izmantošana sekmēs precīzu dozēšanu

Iesūciet šļircē nepieciešamo devu no flakona un noņemiet šļirci no adatas, atstājot adatu flakonā. Savaldiet aitu, vienlaikus pārliecieties pār dzīvnieku, un iedurot atsevišķu adatu zemādas injekcijas vietā, vēlams ādas krokā virs ribām aiz pleca. Pievienojiet šļirci adatai un injicējiet ādas krokas pamatnē. Neinjicējiet vairāk nekā 2 ml vienā injekcijas vietā.

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Izmantojot veterinārās zāles, jāņem vērā oficiālā valsts un reģionālā antimikrobu politika.

Lai izvairītos no sevis injicēšanas, nelietot automātiskās injicēšanas ierīci.

Zāļu lietošanu jābalsta uz jutības pārbaudi.

Ja nav uzlabojumu 48 stundu laikā, ir jāapstiprina diagnoze.

Nepieļaujiet piesārņojuma rašanos flakonā lietošanas laikā. Neizmantojiet “*produkta nosaukums (jāaizpilda nacionāli)*”, ja konstatējat svešķermeņu daļiņas un/vai anormālu fizisko izskatu.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Liellopi:

Gaļa un blakusprodukti: 70 dienas

Piens: 36 dienas

Ja produkts ievadīts govīm cietstāves perioda laikā vai grūsnām piena telēm, pienu nedrīkst izmantot cilvēku uzturā līdz 36 dienām pēc atnešanās.

Aitas:

Gaļa un blakusprodukti: 42 dienas

Piens: 18 dienas

Ja produkts ievadīts aitām cietstāves perioda laikā vai grūsnām aitām, pienu nedrīkst izmantot cilvēku uzturā līdz 18 dienām pēc jēru atnešanās.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Sargāt no tiešiem saules stariem.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kurš norādīts uz etiķetes pēc “Derīgs līdz”.

Derīguma termiņš pēc pirmās iepakojuma atvēršanas: 28 dienas

Neizmantojiet “*produkta nosaukums (jāaizpilda nacionāli)*”, ja konstatējat svešķermeņu daļiņas un/vai anormālu fizisko izskatu.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI**Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai:****Aitas**

Klīniskie pētījumi nepierādīja bakterioloģisku izārstēšanu aitām ar akūtu mastītu, ko izraisa *Staphylococcus aureus* un *Mycoplasma agalactiae*.

Neievadiet jēriem, kas sver mazāk nekā 15 kg, jo pastāv pārdozēšanas toksicitātes risks.

Pareiza jēru svēršana ir svarīga, lai izvairītos no pārdozēšanas. 2 ml vai mazākas šļircēs izmantošana sekmēs precīzu dozēšanu.

Īpaši norādījumi personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai:**Operatora drošības brīdinājumi**

TILMIKOZĪNA INJEKCIJAS CILVĒKIEM VAR BŪT LETĀLAS – IEVĒROJIET ĪPAŠU PIESARDZĪBU, LAI IZVAIRĪTOS NO NEJAUŠAS SEVIS INJICĒŠANAS, UN PRECĪZI IEVĒROJIET IEVADĪŠANAS NORĀDĪJUMUS UN ZEMĀK SNIEGTĀS VADLĪNIJAS

- Šīs zāles drīkst ievadīt tikai veterinārārstam.
- Nekad nepārnēsājiet šļirci, kas piepildīta ar “*zāļu nosaukums (jāaizpilda nacionāli)*”, kurai pievienota adata. Adatai jābūt pievienotai šļircei, tikai piepildot šļirci vai ievadot injekciju. Visā pārējā laikā šļircēs un adatas turiet atsevišķi.
- Nelietojiet automātiskās injekcijas ierīces.
- Nodrošiniet, lai dzīvnieki būtu pienācīgi savaldīti, tostarp tuvumā esošie.
- Nestrādājiet vienatnē, izmantojot “*produkta nosaukums (jāaizpilda nacionāli)*”.

- Ja notikusi nejauša (gadījuma rakstura) pašinjicēšana NEKAVĒJOTIES MEKLĒT MEDICĪNISKO PALĪDZĪBU un paņemiet līdzi flakonu vai lietošanas instrukciju. Injekcijas vietā pielieciet ledus kompresi (nelieciet klāt tieši ledu).

Papildu drošības brīdinājumi operatoram:

- Izvairieties no saskares ar ādu un acīm. Pēc nejaušas saskares ar ādu vai iekļūšanas acīs, skarto vietu skalot ar lielu ūdens daudzumu.
- Var izraisīt sensibilizāciju saskarē ar ādu. Pēc lietošanas nomazgāt rokas.

PIEZĪME ĀRSTAM

TILMIKOZĪNA INJICĒŠANA CILVĒKIEM IR TIKUSI SAISTĪTA AR NĀVES GADĪJUMIEM.

Toksiskās iedarbības mērķorgāni ir sirds un asinsvadu sistēma, un šo toksicitāti izraisa kalcija kanālu blokāde. Intravenozā kalcija hlorīda ievadīšana jāapsver tikai tad, ja ir pozitīva atbildes reakcija ārstēšanai ar tilmikozīnu.

Pētījumos ar suņiem tilmikozīns izraisīja negatīvu inotropo efektu ar izrietošu tahikardiju un sistēmiskā arteriālā asinsspiediena un arteriālā pulsa spiediena samazināšanos.

NEIEVADIET ADRENALĪNU VAI BETA-ADRENERĢISKOS ANTAGONISTUS, PIEMĒRAM, PROPRANOLOLU.

Cūkām tilmikozīna izraisīta letalitāte tiek pastiprināta ar adrenalīnu.

Suņiem kalcija hlorīda ievadīšana vēnā uzrādīja pozitīvu efektu uz kreisā priekškambara inotropo stāvokli un dažus uzlabojumus asinsvadu asinsspiedienā un tahikardijā.

Pirmsklīniskie dati un atsevišķi klīniskie ziņojumi norāda, ka kalcija hlorīda infūzijas var palīdzēt novērst tilmikozīna izraisītās izmaiņas asinsspiedienā un sirdsdarbības biežumā cilvēkiem.

Dobutamīna ievadīšana jāapsver arī ņemot vērā tā pozitīvos inotropos efektus, lai gan tas neietekmē tahikardiju.

Tā kā tilmikozīns audos saglabājas vairākas dienas, sirds un asinsvadu sistēma stingri jāuzrauga un jānodrošina atbilstoša ārstēšana.

Ārstiem, kas ārstē pacientus, kuri nonākuši saskarē ar šo savienojumu, ieteicams apspriest klīniskos pasākumus ar Valsts toksikoloģijas informācijas centru pa tālruni: 00371 69042468

Grūsnība:

Veterināro zāļu drošums grūsnības laikā nav noteikts.

Lietot pēc ārstējošā veterinārārsta potenciālā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijās, antidoti):

Liellopiem zemādas injekcijas 10, 30 un 50 mg/kg ķermeņa svara, kas atkārtotas trīs reizes ar 72 stundu intervālu, neizraisīja nāvi. Injekcijas vietā novēroja tūsku. Vienīgais bojājums, kas novērots autopsijas laikā, bija miokarda nekroze grupā, kas ārstēta ar 50 mg/kg ķermeņa svara.

Devas 150 mg/kg ķermeņa svara, kas tika ievadītas zem ādas ar 72 stundu intervālu, izraisīja nāvi. Injekcijas vietā novērotā tūska un autopsijā novērotā nelielā miokarda nekroze bija vienīgie konstatētie bojājumi. Citi novērotie simptomi bija: grūtības pārvietoties, samazināta apetīte un tahikardija.

Aitām viena injekcija (aptuveni 30 mg/kg ķermeņa svara) var izraisīt nelielu elpošanas ātruma pieaugumu. Lielākas devas (150 mg/kg ķermeņa svara) izraisīja ataksiju, letarģiju un nespēju pacelt galvu.

Nāve iestājās pēc vienas atsevišķas intravenozas injekcijas 5 mg/kg ķermeņa svara liellopiem un 7,5 mg/kg ķermeņa svara aitām.

Nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, šīs veterinārās zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumus nedrīkst iznīcināt, izmantojot kanalizāciju vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Jāaizpilda nacionāli.

15. CITA INFORMĀCIJA

“produkta nosaukums (jāaizpilda nacionāli)” atrodas 25 ml, 50 ml, 100 ml vai 250 ml dzintara krāsas stikla flakonos (I vai II tips), kas noslēgti ar gumijas korķi un alumīnija stiprinājumu. Katrs flakons ir iepakots kartona iepakojumā. Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.