

## **Anness I**

**Lista ta' ismijiet, għamliet farmaċewtiċi, qawwiet tal-prodott mediċinali veterinarju, speċi ta' animal, mnejn jingħata, id-detenturi ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Istati Membri**

<b>Stat Membru UE/ŻEE</b>	<b>Detenturi ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq</b>	<b>Isem</b>	<b>INN</b>	<b>Qawwa</b>	<b>Għamla farmaċewtika</b>	<b>Speċi ta' l-annimal</b>	<b>Mnejn għandu jingħata</b>
L-Awstrija	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels L-AWSTRIJA	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għal injezzjoni	Baqar	Injezzjoni taħt il- gilda
Il-Belġju	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel IL-BELĠJU	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għal injezzjoni	Baqar, nagħaġ	Injezzjoni taħt il- gilda
Ir-Repubblika Ċeka	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien L-AWSTRIJA	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għal injezzjoni	Baqar	Injezzjoni taħt il- gilda
Il-Ġermanja	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen IL-ĠERMANJA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għal injezzjoni	Baqar	Injezzjoni taħt il- gilda
Franza	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANZA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għal injezzjoni	Baqar	Injezzjoni taħt il- gilda
Il-Greċja	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna L-AWSTRIJA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għal injezzjoni	Baqar, nagħaġ	Injezzjoni taħt il- gilda

<b>Stat Membru UE/ŻEE</b>	<b>Detenturi ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq</b>	<b>Isem</b>	<b>INN</b>	<b>Qawwa</b>	<b>Għamla farmaċewtika</b>	<b>Speċi ta' l-annimal</b>	<b>Mnejn għandu jinghata</b>
Spanja	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANJA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għal injezzjoni	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda
L-Ungerija	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna L-AWSTRIJA	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għal injezzjoni	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda
L-Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL IR-RENU UNIT	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għal injezzjoni	Baqar, nagħaġ	Injezzjoni taħt il-ġilda
L-Italja	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino L-ITALJA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Baqar, nagħaġ, fniek	Injezzjoni taħt il-ġilda
Il-Pajjiżi l-Baxxi	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten IL-PAJJIZI L-BAXXI	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għal injezzjoni	Baqar, nagħaġ	Injezzjoni taħt il-ġilda
Il-Portugall	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS IL-PORTUGALL	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għal injezzjoni	Baqar	Injezzjoni taħt il-ġilda

<b>Stat Membru UE/ŻEE</b>	<b>Detenturi ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq</b>	<b>Isem</b>	<b>INN</b>	<b>Qawwa</b>	<b>Għamla farmaċewtika</b>	<b>Speċi ta' l-annimal</b>	<b>Mnejn għandu jingħata</b>
Ir-Renju Unit	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL IR-RENJU UNIT	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzzjoni għal injezzjoni	Baqar, nagħaġ	Injezzjoni taħt il- ġilda

## **Anness II**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emenda tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif**

# Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Micotil 300 mg/ml Injectie u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

## 1. Introduzzjoni

Micotil 300 Injectie huwa soluzzjoni għall-injezzjoni li fiha tilmicosin b'qawwa ta' 300 mg għal kull ml. Tilmicosin huwa antibijotiku makrolidi sintetizzat minn tylosin li għandu firxa antibatterika simili għal tylosin b'attività mtejbja kontra l-*Pasteurella multocida* u l-*Mannheimia haemolytica*. Micotil 300 Injectie u ismijiet assoċjati huma prodotti mediċinali veterinarji awtorizzati għall-użu fl-ifrat, in-nagħaġ u l-fniek għall-kura ta' diversi infezzjonijiet ikkawżati minn mikroorganizmi suxxettibbli għal tilmicosin.

Fl-24 ta' April 2012, il-Pajjiżi l-Baxxi bagħtu notifika ta' riferiment skont l-Artikolu 34(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata, lis-CVMP/l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini għal Micotil 300 mg/ml Injectie u ismijiet assoċjati. Il-Pajjiżi l-Baxxi rreferew il-kwistjoni minħabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti li kienu ttiehdu mill-Istati Membri tal-UE u li wasslu għal diskrepanzi fl-informazzjoni dwar il-prodott għal Micotil 300 mg/ml Injectie u ismijiet assoċjati.

L-oqsma prinċipali ta' diskrepanza fl-SPCs eżistenti jirrigwardaw:

- L-ispeċi li fuqhom ser jintuża l-prodott;
- L-indikazzjonijiet;
- Il-pożoloġija;
- Il-perjodu ta' tiżmim.

## 2. Diskussjoni tad-dejta disponibbli

### Ifrat

Kienet ipprezentata dejta mikrobijoloġika *in vitro* dwar tilmicosin, ta' iżolati Ewropej minn mard respiratorju fl-ifrat għal diversi perjodi (2002-2004; 2004-2006 u 2009-2013). Il-MIC imkejla f'dawn l-iżolati ma wrewx żieda fil-livelli tal-MIC għall-*Pasteurella multocida* (97% tal-iżolati kienu suxxettibbli għal tilmicosin), u għalhekk mid-dejta pprovduta ma setgħet tiġi osservata l-ebda xejra ta' żieda fir-reżistenza għal wieħed mill-patoġeni ewlenin għall-mard respiratorju fl-ifrat. Matul dawn l-aħħar għaxar snin setgħet tiġi osservata żieda żgħira fil-livelli tal-MIC għall-iżolati tal-*Mannheimia haemolytica*, il-biċċa l-kbira tal-iżolati kienu suxxettibbli għal tilmicosin. Id-dejta dwar il-MIC<sub>90</sub> mir-razez Ewropej iżolati dan l-aħħar għandha tiġi inkluża f'sezzjoni 5.1 tal-SPC 'Kwalitajiet farmakodinamiċi'.

Diversi studji fuq il-post li użaw għoġġiela ta' diversi etajiet infettati b'mod naturali bil-pulmonite, li twettqu 'l fuq minn 20 sena ilu, indikaw li tilmicosin mhuwiex inferjuri għal kontrolli pożittivi oħra, sew jekk antibijotiċi li jaħdmu fit-tul jew kombinazzjonijiet ta' żewġ antibijotiċi. Il-batterjoloġija minn swabs nażali u tessuti tal-pulmun f'dawn l-istudji wriet l-*M. haemolytica* u l-*P. multocida* bħala kawżi prinċipali tal-pulmonite fl-għoġġiela.

Il-Kumitat ħass li l-indikazzjoni proposta "kura ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju kkawżati mill-*M. haemolytica* u l-*P. multocida*" kienet ġiet issostanzjata b'mod suffiċjenti permezz tad-dejta.

Rigward il-*Haemophilus (Actinobacillus)* u l-*Mycoplasma*, il-Kumitat ħass li d-dejta sabiex tissostanzja dawn iż-żewġ patoġeni ma kinitx suffiċjenti u d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq qablu li jneħħu l-*Haemophilus (Actinobacillus)* u l-*Mycoplasma* mill-indikazzjoni respiratorja għall-ifrat.

Ma ġiet ipprovduta l-ebda dejta sabiex tappoġġa t-terminu "kontroll". Barra minn hekk, it-test fl-indikazzjoni proposta "...u mikroorganizmi oħra sensitivi għal tilmicosin" mhuwiex skont ir-

rakkomandazzjonijiet fid-dokument ta' riflessjoni tas-CVMP dwar il-makrolidi, il-linkosamidi u l-istreptogramini (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)<sup>1</sup> u mhux skont il-linja gwida tas-CVMP dwar l-SPC għas-sustanzi antimikrobiċi (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)<sup>2</sup>.

Għalhekk, fuq il-bażi tad-dejta disponibbli, il-Kumitat ħass li l-indikazzjoni respiratorja aċċettabbli u deskritta b'mod aktar preċiż għall-ifrat bid-doża rakkomandata ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem għandha tkun: "Kura ta' mard respiratorju tal-ifrat assoċjat mal-*Mannheimia haemolytica* u l-*Pasteurella multocida*".

Rigward il-kura ta' nekrobaċilloso interdiġitali fl-ifrat, l-istudji *in vitro* wrew li l-valuri tal-MIC (MIC<sub>50</sub> <0.25-0.5 µg/ml) tal-biċċa l-kbira tar-razez ewlenin ta' patoġeni li jikkawżaw in-nekrobaċilloso interdiġitali fl-ifrat, bl-eċċezzjoni tal-infezzjonijiet bi *treponeme*, jistgħu jintlaħqu fix-xaħam ta' taħt il-ġilda wara injezzjoni waħda taħt il-ġilda b'tilmicosin f'doża ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem.

L-istudji kliniċi użaw ifrat infettati b'mod naturali bin-nekrobaċilloso interdiġitali mingħajr dijanjosi batterjoloġika. Ir-rata rakkomandata tad-doża ta' 5 sa 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem tidher ġustifikata fuq il-bażi tad-dejta disponibbli, madankollu l-istudji farmakokinetiċi flimkien ma' studji tal-MIC *in vitro* jimplikaw li doża ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem tkun preferibbli għall-kura tal-patoġeni ewlenin fin-nekrobaċilloso interdiġitali fl-ifrat.

Għalhekk, abbażi tad-dejta disponibbli, il-Kumitat ħass li l-indikazzjoni "kura ta' nekrobaċilloso interdiġitali fl-ifrat" hija aċċettabbli fid-doża rakkomandata ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem.

Saret disponibbli dejta dwar it-tneħħija tar-residwi li appoġġat perjodu ta' tiżmim ta' 70 jum għall-ħaħam u l-ġewwieni tal-ifrat wara injezzjoni taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem.

Saret disponibbli dejta dwar it-tneħħija tar-residwi li appoġġat perjodu ta' tiżmim ta' 36 jum għall-ħalib tal-ifrat wara injezzjoni taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem. Jista' jkun hemm tħassib li jekk il-prodott jingħata lil bhima matul il-perjodu li fih ma jiġix prodott il-ħalib, ir-residwi jistgħu jibqgħu preżenti fil-ħalib għal diversi jiem wara t-twelid. Għalhekk, il-Kumitat ħass li s-sentenza ta' twissija li ġejja għandha tiżdied mas-sezzjoni 4.11 'Perjodu(i) ta' tiżmim' tal-SPC: "Jekk il-prodott jingħata lill-baqar matul il-perjodu li fih ma jiġix prodott il-ħalib (skont is-sezzjoni 4.7 tal-SPC), il-ħalib m'għandux jintuża għall-konsum mill-bniedem sa 36 jum wara t-twelid tal-għoġġela".

## Nagħaġ

Studji tat-tolleranza juru b'mod ċar li injezzjoni taħt il-ġilda ta' tilmicosin f'doża ta' 20 mg/kg tal-piż tal-ġisem fil-ħrief (7-11 kg) kienet tossika, u wasslet għal imwiet. Nagħaġ li jiżnu 40 kg kienu aktar reżistenti u ssopravivew doża taħt il-ġilda ta' 150 mg/kg tal-piż tal-ġisem, filwaqt li wrew atassja u letarġija. Doża ta' 30 mg/kg tal-piż tal-ġisem wasslet għal żieda fir-rata respiratorja. Xi drabi (1 minn 12) kienet osservata reazzjoni ta' wġiġħ wara injezzjoni ta' tilmicosin taħt il-ġilda.

Studji farmakokinetiċi juru li l-konċentrazzjonijiet ta' tilmicosin fil-pulmun jistgħu jaqbzu 2 µg/ml għal aktar minn 3 ijiem li jkunu terapewtiċi għall-*M. haemolytica*, it-*Trueperella pyogenes* (li qabel kienet magħrufa bħala *Actinomyces pyogenes*), l-*Staphylococcus aureus* u l-*Mycoplasma ovipneumonia* skont studji *in vitro* li saru fl-1992. Waqt studju ta' infezzjoni respiratorja artifiċjali b'*M. haemolytica*, injezzjoni waħda taħt il-ġilda f'doża ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem wasslet għal titjib globali sinifikanti meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll. Studji b'nagħaġ infettati b'mod naturali, dijanjostikati b'*M. haemolytica*, irriżultaw fi tnaqqis ċar fit-temperatura tal-ġisem, fil-

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf)

<sup>2</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf)

punteġġi tad-dispneja u fil-punteġġi tal-imġiba fit-tielet jum wara injezzjoni waħda taħt il-ġilda b'tilmicosin f'doża ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem. Ma dehret l-ebda inferjorità bejn il-gruppi li ħadu tilmicosin u l-kontrolli pożittivi, billi huma antibijotiċi li jaħdmu fit-tul.

Il-Kumitat ħass li l-indikazzjoni proposta "kura ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju kkawżati mill-*M. haemolytica*" kienet ġiet issostanzjata b'mod suffiċjenti permezz ta' dejta. Fir-rigward tal-*P. multocida* jista' jiġi konkluż li abbażi tal-informazzjoni disponibbli għall-ifrat, dan il-patoġenu għandu jibqa' fl-indikazzjoni.

Rigward il-*Haemophilus (Actinobacillus)* u l-*Mycoplasma*, il-Kumitat ħass li d-dejta sabiex tissostanzja dawn iż-żewġ patoġeni ma kinitx suffiċjenti u d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq qablu li jneħħu l-*Haemophilus (Actinobacillus)* u l-*Mycoplasma* mill-indikazzjoni respiratorja għan-nagħaġ.

Ma ġiet ipprovduta l-ebda dejta sabiex tappoġġa t-terminu "kontroll". Barra minn hekk, it-test fl-indikazzjoni proposta "...u mikroorganizmi oħra sensitivi għal tilmicosin" mhuwiex skont ir-rakkomandazzjonijiet fid-dokument ta' riflessjoni tas-CVMP dwar il-makrolidi, il-linkosamidi u l-istreptogramini (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)<sup>1</sup> u mhux skont il-linja gwida tas-CVMP dwar l-SPC għall-antimikrobiċi (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005)<sup>2</sup>.

Għalhekk, fuq il-bażi tad-dejta disponibbli, il-Kumitat ħass li l-indikazzjoni respiratorja aċċettabbli għan-nagħaġ bid-doża rakkomandata ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem għandha tkun: "Kura ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju kkawżati mill-*Mannheimia haemolytica* u l-*Pasteurella multocida*".

Rigward il-kura ta' tmermir tas-saqajn fin-nagħaġ assoċjat mad-*Dichelobacter nodosus* u l-*Fusobacterium necrophorum*, l-istudji *in vitro* wrew li l-valuri tal-MIC (MIC<sub>50</sub> <0.25-0.5 µg/ml) ta' diversi batterji, li jikkawżaw it-tmermir tas-saqajn fin-nagħaġ, jindikaw sensitività għal tilmicosin, madankollu xi razez kienu reżistenti. Dejta farmakokinetika wriet li tilmicosin kien distribwit sewwa fil-ġilda tan-nagħaġ wara injezzjoni taħt il-ġilda f'doži ta' 5 mg/kg tal-piż tal-ġisem jew 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem. Fi studju kliniku fuq il-post li kien jinkludi każijiet severi, il-kura b'tilmicosin f'doži ta' 5 mg/kg tal-piż tal-ġisem jew ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem wasslet għal rata ta' kura aħjar meta mqabbel mal-grupp ta' kontrolli pożittivi (amoxicillin 15 mg/kg tal-piż tal-ġisem). Il-perċentwal tar-rikaduti kien l-aktar baxx fil-grupp li ħa tilmicosin f'doża ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem, li jissuġġerixxi li din id-doża hija preferibbli.

Għalhekk, abbażi tad-dejta disponibbli, il-Kumitat ħass li l-indikazzjoni "kura ta' tmermir tas-saqajn fin-nagħaġ assoċjat mad-*Dichelobacter nodosus* u l-*Fusobacterium necrophorum*" kienet aċċettabbli fid-doża rakkomandata ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem.

Rigward il-kura ta' mastite akuta fin-nagħaġ assoċjata mal-*Staphylococcus aureus* u l-*Mycoplasma agalactiae*, il-patoġeni *Staphylococcus aureus* u *Mycoplasma agalactiae* jidhru li huma sensitivi għal tilmicosin skont il-valuri tal-MIC imkejla (*S. aureus* MIC <0.25-1 µg/ml, *M. agalactiae* MIC=0.5 µg/ml). Fil-ħalib, f'jum 3 ġiet imkejla konċentrazzjoni ta' tilmicosin ta' 1.2 µg/ml li tindika konċentrazzjoni oġġla mill-biċċa l-kbira tal-valuri MIC tal-patoġeni. Fi studju ta' esponiment għall-*Staphylococcus aureus*, il-kura b'tilmicosin (10 mg/kg tal-piż tal-ġisem bħala injezzjoni waħda taħt il-ġilda) wasslet għal mortalità konsiderevolment aktar baxxa, u glandoli mammariji aktar normali f'jum 10 għalkemm f'jum 10 il-kampjuni tal-ħalib xorta kienu għadhom batterjoloġikament pożittivi fl-animali kkurati. Fi studju fuq il-post, li involva nagħaġ b'mastite minħabba infezzjoni naturali bil-*Mycoplasma agalactiae*, għoti waħdieni ta' tilmicosin taħt il-ġilda f'doża ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem wassal għal punteġġi konsiderevolment aktar baxxi fil-ħalib u punteġġi globali aktar baxxi fil-glandoli mammariji meta mqabbel ma' oxytetracycline li jaħdem fit-tul. F'jum 10 tilmicosin xorta kien jidher li għandu punteġġi mammariji aktar baxxi għalkemm ma kinux għadhom sinifikanti. Is-CVMP ikkonkluda li, minħabba d-disponibbiltà limitata ta' prodotti mediċinali veterinarji alternattivi għal din l-indikazzjoni u fl-assenza ta' rapporti dwar in-nuqqas

suspettat ta' effikaċja, l-indikazzjoni "għall-kura ta' mastite fin-nagħaġ assoċjata mal-*Staphylococcus aureus* u l-*Mycoplasma agalactiae*" għandha tinżamm, iżda b'mod modifikat sabiex tirrifletti aħjar ir-riżultati tal-istudju, għal "kura ta' mastite akuta fin-nagħaġ assoċjata mal-*Staphylococcus aureus* u l-*Mycoplasma agalactiae*". In-nuqqas ta' turija ta' kura batterjoloġika fl-istudju kliniku għandu jiġi ddikjarat fl-SPC fis-sezzjoni 4.4 'Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott'.

L-indikazzjoni "bħala għajjnuna fil-kontroll ta' tifqigħat ta' abort enżootiku fin-nagħaġ, ikkawżat mill-*Chlamydia psittaci*" kienet appoġġata biss b'dejta ta' kontroll pożittiv. Il-kura tidher li hija maħsuba biex tkun preventiva, li mhijiex konformi mal-prinċipji tal-użu prudenti tal-antibijotiċi. B'referenza għat-tħassib serju espress mis-CVMP dwar l-indikazzjoni proposta "bħala għajjnuna fil-kontroll ta' tifqigħat ta' abort enżootiku fin-nagħaġ, ikkawżat mill-*Chlamydia psittaci*" id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq qablu li jneħħu kull referenza għal din l-indikazzjoni mill-informazzjoni dwar il-prodott.

Saret disponibbli dejta dwar it-tneħħija tar-residwi li appoġġat perjodu ta' tiżmim ta' 42 jum għal-laħam u l-ġewwieni tan-nagħaġ wara injezzjoni taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem.

Saret disponibbli dejta dwar it-tneħħija tar-residwi li appoġġat perjodu ta' tiżmim ta' 18-il jum għall-ħalib tan-nagħaġ wara injezzjoni taħt il-ġilda fid-doża rakkomandata ta' 10 mg/kg tal-piż tal-ġisem. Jista' jkun hemm tħassib li jekk il-prodott jingħata lil bhima matul il-perjodu li fih ma jiġix prodott il-ħalib, ir-residwi jistgħu jibqgħu preżenti fil-ħalib għal granet wara t-twelid. Għalhekk, il-Kumitat ħass li s-sentenza ta' twissija li ġejja għandha tiġi miżjuda fis-sezzjoni 4.11 'Perjodu ta' tiżmim' tal-SPC: "Jekk il-prodott jingħata lin-nagħaġ matul il-perjodu li fih ma jiġix prodott il-ħalib (skont is-sezzjoni 4.7 tal-SPC), il-ħalib m'għandux jintuża għall-konsum mill-bniedem sa 18-il jum wara t-twelid tal-ħrief".

## **Fniek**

Fi prova klinika, il-kura tal-Pasteurellosis twettqet b'doża ta' 25 mg/kg tal-piż tal-ġisem. Billi ma kinux ipprovduti studji ta' sejbien tad-doża fil-fniek, mid-dejta disponibbli ma jstax jiġi konkluż li l-Pasteurellosis tista' tiġi kkurata bid-dożaġġ rakkomandat ta' 10 mg tilmicosin/kg tal-piż tal-ġisem. Il-*Bordetella bronchiseptica* ma kienet iżolata fl-ebda studju kliniku jew prekliniku u ma sar l-ebda studju *in vitro* b'dan il-batterju. L-*Staphylococcus aureus* ma kien iżolat fl-ebda prova preklinika jew klinika.

It-tieni prova klinika li studjat l-effikaċja ta' tilmicosin kontra mard riproduttiv ma wriet l-ebda inferjorità għall-kontroll pożittiv (penicillin flimkien ma' aminoglycoside) madankollu ma kienu inklużi l-ebda kontrolli negattivi. Għalhekk huwa diffiċli li tiġi valutata l-effikaċja ta' tilmicosin billi ma twettqet l-ebda dijanjosi batterjoloġika u kemm tilmicosin kif ukoll il-kontroll pożittiv ingħataw bħala terapewtiku preventiv, ħamest ijiem qabel it-twelid.

B'mod ġenerali jista' jiġi konkluż li d-dejta sabiex tissostanzja l-indikazzjonijiet proposti fil-fniek hija rrapportata b'mod minimu jew nieqsa.

Barra minn hekk, il-marġni tas-sigurtà tal-prodott mhuwiex konsistenti ma' użu sigur tal-prodott fl-ispeċi tal-fniek minħabba l-volum żgħir ħafna li jrid jingħata. Meta jingħata b'injezzjoni, tilmicosin għandu marġni dejjaq ta' sigurtà. Fl-2005 dan wassal lis-CVMP sabiex jillimita l-użu ta' Micotil għal nagħaġ li jiżnu aktar minn 15 kg u biex jingħata biss minn kirurgi veterinarji (proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 35 tad-Direttiva 2001/82/KE, għal Micotil 300 (EMEA/V/A/010)). Din ir-restrizzjoni fin-nagħaġ tidher diffiċli sabiex "tikkoexisti" ma' awtorizzazzjoni fil-fniek li l-piż tagħhom huwa anqas minn 5 kg (il-fniek ġeneralment jinqatlu ta' madwar 2.5 kg). Il-pożoloġija hija ta' 10 mg tilmicosin għal kull kg tal-piż tal-ġisem li jikkorrispondi għal 1 ml tal-prodott għal kull 30 kg tal-piż tal-ġisem. Fenka li tiżen 5 kg tkun teħtieġ doża ta' 0.1 mg tal-prodott u fenek li jkun qiegħed

jikber ikun jeħtieg volum ta' madwar 0.05 ml. Dożaġġ eċċessiv huwa probabbli ħafna li jseħħ b'ammont daqshekk żgħir tal-prodott.

B'referenza għall-valutazzjoni tad-dejta msemija hawn fuq u t-tħassib serju espress mis-CVMP dwar l-użu tal-prodott fil-fniek, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq qablu li jneħħu kull referenza għall-fniek mill-informazzjoni dwar il-prodott.

### 3. Valutazzjoni benefiċċji/riskji

Bosta studji wrew li 10 mg tilmicosin/kg tal-piż tal-ġisem huwa effettiv kontra mard respiratorju kkawżat mill-*M. haemolytica* u l-*P. multocida* fl-ifrat u n-nagħaġ.

Billi l-valuri tal-MIC tal-*M. haemolytica* kellhom tendenza li jżiedu matul dawn l-aħħar għaxar snin, id-dejta tal-MIC<sub>90</sub> mir-razez Ewropej iżolati dan l-aħħar għandha tiġi inkluża fis-sezzjoni 5.1 'Kwalitajiet farmakodinamiċi' tal-SPC.

Id-dejta disponibbli wriet li tilmicosin huwa effikaċi fid-doża proposta ta' 10 mg tilmicosin/kg tal-piż tal-ġisem kontra n-nekrobaċillosi interdiġitali fl-ifrat u t-tmermir tas-saqajn fin-nagħaġ.

L-istudji wrew li tilmicosin fid-doża ta' 10 mg tilmicosin/kg tal-piż tal-ġisem huwa effikaċi kontra mastite akuta fin-nagħaġ ikkawżata mill-*Staphylococcus aureus* u l-*Mycoplasma agalactiae* għalkemm ma kienet stabbilita l-ebda kura batterika. In-nuqqas ta' turija ta' kura batterjoloġika fl-istudju kliniku għandu jidher fis-sezzjoni 4.4 tal-SPC 'Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott'.

B'referenza għat-tħassib serju espress mis-CVMP rigward l-użu tal-prodott fil-fniek u bħala "għajjnuna fil-kontroll ta' tifqigħat ta' abort enżootiku fin-nagħaġ, ikkawżat mill-*Chlamydia psittaci*", id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq qablu li jneħħu r-referenzi kollha għall-fniek u l-abort enżootiku fin-nagħaġ mill-informazzjoni dwar il-prodott.

Rigward il-perjodi ta' tiżmim tal-ifrat u n-nagħaġ, kien hemm tħassib li jekk il-prodott jingħata lil bhima matul il-perjodu li fih ma jigix prodott il-ħalib, ir-residwi jistgħu jibqgħu preżenti fil-ħalib għal jiem wara t-twelid. Għalhekk is-sentenza ta' twissija li ġejja għandha tiġi miżjuda fis-sezzjoni 4.11 'Perjodu ta' tiżmim' tal-SPC: (i) "Jekk il-prodott jingħata lill-baqar matul il-perjodu li fih ma jigix prodott il-ħalib (skont is-sezzjoni 4.7 tal-SPC), il-ħalib m'għandux jintuża għall-konsum mill-bniedem sa 36 jum wara t-twelid tal-għoġġiela" u (ii) "Jekk il-prodott jingħata lin-nagħaġ matul il-perjodu li fih ma jigix prodott il-ħalib (skont is-sezzjoni 4.7 tal-SPC), il-ħalib m'għandux jintuża għall-konsum mill-bniedem sa 18-il jum wara t-twelid tal-ħrief".

Il-bilanċ ġenerali bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott għall-użu fl-ifrat u n-nagħaġ tqies bħala wieħed pożittiv soġġett għat-tibdil rakkomandat fl-informazzjoni dwar il-prodott (ara anness III).

### Raġunijiet għall-emenda tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif

Billi

- is-CVMP ikkunsidra li l-kamp ta' applikazzjoni tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif;
- is-CVMP ivvaluta l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kkunsidra d-dejta ġenerali kollha ppreżentata;

is-CVMP irrakkomanda l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif għalihom huma ppreżentati fl-anness III, għal Micotil 300 Injectie u ismijiet assoċjati (ara Anness I).

## **Anness III**

**Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikkettar u fuljett ta' tagħrif**

**ANNEX I**  
**KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

## 2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 ml fih:

### Sustanza attiva:

Tilmicosin 300 mg

Għal-lista sħiħa tal-ingredjenti (mhux attivi), ara s-sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Baqar u nagħaġ

### 4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott.

#### Baqar

Kura ta' mard respiratorju tal-baqar assoċjat ma' *Mannheimia haemolytica* u *Pasteurella multocida*.

Kura ta' nekrobacillozi interdiġitali.

#### Nagħaġ

Kura ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju kkaġunati minn *Mannheimia haemolytica* u *Pasteurella multocida*.

Kura ta' taħsir tas-saqajn fin-nagħaġ ikkawżat minn *Dichelobacter nodosus* u *Fusobacterium necrophorum*.

Kura ta' mastite akuta ovina kkawżata minn *Staphylococcus aureus* u *Mycoplasma agalactiae*.

### 4.3 Kontra indikazzjonijiet

Tagħtix fil-vini.

Tinjettax fil-muskoli.

Tagħtix lil ħrief li jiżnu inqas minn 15 kg.

Tagħtix lil primati

Tagħtix lil qzieqez.

Tagħtix lil żwiemel u ħmir.

Tagħtix lil mogħoż.

Tużax f'kazijiet ta' sensittività għall-ingredjenti mhux attivi jew ingredjenti ohra.

#### 4.4 Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott

##### Nagħaġ

Il-provi kliniċi ma wrewx kura batterjoloġika f'nagħaġ b'mastite akuta kkawżata minn *Staphylococcus aureus* u *Mycoplasma agalactiae*.

Taghtix lil hrieff li jiżnu inqas minn 15 kg billi hemm riskju ta' tossiċità minn doża eċċessiva. L-użin preċiż tal-hrieff hu importanti biex tiġi evitata doża eċċessiva. L-użu ta' siringa ta' 2 ml jew iżgħar jiffaċilita dożaġġ preċiż.

#### 4.5 Prekawzjonijiet Speċjali għall-Użu

##### Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-animalli

Policies antimikrobjali uffiċjali, nazzjonali u reġjonali għandhom jiġu kkunsidrati meta jintuża l-prodott.

Biex tevita li tinjetta lilek innifsek, tużax tagħmir li jagħti injezzjoni awtomatika. Kull meta jkun possibbli, l-użu tal-prodott għandu jiġi bbażat fuq ittestjar ta' suxxettibilità.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-animalli

Twissijiet lill-Operatur Dwar is-Sigurtà:

**INJEZZJONI TA' TILMICOSIN FIL-BNIEDEM TISTA' TKUN FATALI -  
GHANDEK TEŻERĊITA KAWTELA ESTREMA BIEX TEVITA LI TINJETTA  
LILEK INNIFSEK B'MOD AĊĊIDENTALI U LI SSEGWI L-ISTRUZZJONIJIET  
TAL-GHOTI U L-GWIDA HAWN TAHT B'MOD PREĊIŻ**

- Dan il-prodott għandu jingħata biss minn kirurgu veterinarju.
- Qatt m'għandek iġġorr siringa li jkun fiha "*product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)*" bil-labra mwahħla. Il-labra għandha tkun ikkonnettjata mas-siringa biss meta timtela s-siringa jew tagħti l-injezzjoni. Żomm is-siringa u l-labra separati fil-hinijiet l-oħrajn kollha.
- Tużax tagħmir li jagħti injezzjoni awtomatika.
- Aċċerta ruħek li l-animalli jitrażżnu kif suppost, li jinkludi dawg fil-viċinanzi.
- Tahdimx wahdek meta tuża "*product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)*".
- F'każ li tinjetta lilek innifsek FITTEX PARIR MEDIKU IMMEDIJAT u hu l-kunjett jew il-fuljett ta' tagħrif mieghek. Applika cold pack (mhux silġ direttament) fuq is-sit tal-injezzjoni.

Twissijiet addizzjonali tas-sigurtà lill-operatur:

- Evita l-kuntatt mal-ġilda u mal-ghajnejn. Lahlah kwalunkwe mediċina li ttir minn fuq il-ġilda jew fl-ghajnejn immedjatament bl-ilma.
- Jista' jikkawża sensibilizzazzjoni permezz ta' kuntatt mal-ġilda. Aħsel idejk wara li tużah.

**NOTA LIT-TABIB:**

**INJEZZJONI TA' TILMICOSIN FIL-BNEDMIN ĠIET ASSOĊJATA MA' FATALITAJIET.**

Is-sistema kardjovaskulari hi l-mira ta' tossiċità, u din it-tossiċità tista' tkun minħabba imblokk tal-kanal tal-calcium. L-ghoti ta' calcium chloride ġol-vini għandu jiġi kkunsidrat biss jekk ikun hemm konferma pożittiva ta' esponiment għal tilmicosin.

Fi studji fuq il-kelb, tilmicosin induċa effetti inotropiku negattiv b'takikardija konsegwenti, u tnaqqis fil-pressjoni sistemika tad-demem fl-arterji u pressjoni arterjali tal-polz.

#### **TAGHTIX ADRENALIN JEW ANTAGONISTI BETA-ADRENERGIC BHAL PROPANOLOL.**

Fil-qżieqez, letalità indotta minn tilmicosin tiġi msahha minn adrenalina.

Fil-klieb, il-kura b'calcium chloride ġol-vini wriet effetti pożittivi fuq l-istat inotropiku ventrikulari tax-xellug u xi titjib fil-pressjoni vaskulari tad-demem u takikardija.

Dejta ta' qabel l-użu kliniku u rapport kliniku iżolat jissuġġerixxu li infużjoni ta' calcium chloride tista' tgħin biex tregġa' lura tibdil fil-pressjoni tad-demem u r-rata tal-qalb fil-bnedmin indotti minn tilmicosin.

L-ġhoti ta' dobutamine għandu jiġi kkunsidrat ukoll minhabba l-effetti inotropiċi pożittivi tiegħu għalkemm ma jinfluwenzax it-takikardija.

Billi tilmicosin jippersisti fit-tessut għal diversi jiem, is-sistema kardjovaskulari għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib u għandha tiġi pprovduta kura ta' appoġġ.

Tobba li jikkuraw pazjenti esposti għal dan il-kompost huma avżati biex jiddiskutu l-immaniġġjar kliniku mas-Servizz ta' Informazzjoni Nazzjonali dwar il-Veleni fuq: ... **numru nazzjonali rilevanti ddikjarat (biex timtela mill-pajjiż partikolari)**

#### **4.6 Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)**

Kultant, nefha hafifa mifruxa tista' ssehh fis-sit tal-injezzjoni, iżda din tisparraxxi fi żmien minn hames sa tmint ijiem. F'kazijiet rari, ġew osservati recumbency, nuqqas ta' koordinazzjoni u konvulzjonijiet.

Imwiet ta' baqar ġew osservati wara doża waħda ta' 5 mg/kg ta' piż tal-ġisem ġol-vini, u wara l-injezzjoni ta' doži ta' 150 mg/kg ta' piż tal-ġisem taht il-ġilda f'intervalli ta' 72 siegħa. Fil-qżieqez, injezzjoni ġol-muskoli ta' 20 mg/kg ta' piż tal-ġisem ikkawżat il-mewt. In-nagħaġ mietu wara injezzjoni waħda ta' 7.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem ġol-vini.

#### **4.7 Użu fit-tqala, fit-treddiġh u fi żmien il-bidien**

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma gietx stabbilita waqt it-tqala.

Uża biss skont kif il-veterinarju responsabbli iqis il-beneficċju/riskju tal-prodott.

#### **4.8 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra jew forom ohra ta' interazzjoni**

Interazzjonijiet bejn makrolidi u ionophores setgħu jiġu osservati f'xi speċi.

#### **4.9 Ammont li jingħata u l-metodu ta' amministrazzjoni**

##### **Għal injezzjoni taht il-ġilda biss.**

Uża 10 mg ta' tilmicosin għal kull kg ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 1 ml ta' "product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)" għal kull 30 kg ta' piż tal-ġisem).

##### **Baqar:**

##### **Metodu ta' kif għandu jingħata**

Iġbed id-doża meħtieġa mill-kunjett u nehhi s-siringa minn mal-labra, u halli l-labra fil-kunjett. Meta grupp ta' animali jkun ġie kkurat, halli l-labra fil-kunjett biex tneħhi d-doži sussegwenti. Rażżan lill-animall u dahhal labra separata taht il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni, preferibbilment f'tinja ta' ġilda fuq il-kustilji wara l-ispalla. Wahhal is-siringa mal-labra u injetta fil-baži tat-tinja ta' ġilda. Tinjettax iktar minn 20 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

**Nagħaġ:****Metodu ta' kif għandu jinghata**

L-użin preċiż tal-hrief hu importanti biex tiġi evitata doża eċċessiva. L-użu ta' siringa ta' 2 ml jew iżgħar itejjeb l-ghoti ta' dożaġġ preċiż.

Igbed id-doża meħtieġa mill-kunjett u nehhi s-siringa minn mal-labra, u halli l-labra fil-kunjett. Rażżan lin-nagħġa waqt li sserrah mal-annimal u daħhal labra separata taht il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni, li għandha tkun f'tinja ta' ġilda fuq il-kustilji wara l-ispalla. Wahhal is-siringa mal-labra u injetta fil-baži tat-tinja ta' ġilda. Tinjettax iktar minn 2 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

Jekk l-ebda titjib ma jiġi osservat fi żmien 48 siegħa, id-dijanżosi għandha tiġi kkonfermata.

Evita l-introduzzjoni ta' kontaminazzjoni ġol-kunjett waqt l-użu. Il-kunjett għandu jiġi eżaminat viżwalment għal frak u/jew dehra fiżika anormali. Fil-każ li xi waħda minn dawn iż-żewġ affarijiet tiġi osservata, armi l-kunjett.

**4.10 Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti), jekk ikun hemm bżonn**

Fil-baqar injezzjonijiet taht il-ġilda ta' 10, 30 u 50 mg/kg ta' piż tal-ġisem, ripetuti tliet darbiet b'intervall ta' 72 siegħa, ma kkawżawx il-mewt. Kif kien mistenni, edema żviluppat fis-sit tal-injezzjoni. L-unika leżjoni osservata fl-awtopsja kienet nekrozi tal-mijokardju fil-grupp ikkurat b'50 mg/kg ta' piż tal-ġisem.

Doži ta' 150 mg/kg ta' piż tal-ġisem, mogħtija taht il-ġilda b'intervall ta' 72 siegħa, ikkawżat il-mewt. Ġiet osservata edema fis-sit tal-injezzjoni, u fl-awtopsja, nekrozi hafifa tal-mijokardju kienet l-unika leżjoni stabbilita. Sintomi oħra osservati kienu: diffikultà biex l-annimal jiċċaqlaq, tnaqqis fl-aptit u takikardija.

Fin-nagħaġ injezzjonijiet wahidhom (madwar 30 mg/kg ta' piż tal-ġisem) jistgħu jikkawżaw żieda żgħira fir-rata ta' respirazzjoni. Doži oġhla (150 mg/kg ta' piż tal-ġisem) ikkawżaw atassija, letargija u l-inabilità li l-annimal jerfa' rasu.

Imwiet seħħew wara injezzjoni waħda ġol-vini ta' 5 mg/kg ta' piż tal-ġisem fil-baqar u 7.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem fin-nagħaġ.

**4.11 Perjodu ta' tiżmim****Baqar:**

Laham u ġewwienu ta' l-annimali: 70 jum

Halib: 36 jum

Jekk il-prodott jinghata lill-baqar matul il-perjodu xott jew lil għoġġiela tal-halib tqal (skont sezzjoni 4.7 hawn fuq), il-halib m'għandux jintuża għall-konsum uman sa 36 jum wara li jwelldu.

**Nagħaġ:**

Laham u ġewwienu ta' l-annimali: 42 jum

Halib: 18-il jum

Jekk il-prodott jinghata lil nagħaġ matul il-perjodu xott jew lil nagħaġ tqal (skont sezzjoni 4.7 hawn fuq), il-halib m'għandux jintuża għall-konsum uman sa 18-il jum wara li jwelldu.

**5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

Grupp farmako-terapewtiku: antibatterjali għal użu sistemiku, makrolidi.

Kodici ATC veterinarja: QJ01FA91

## 5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Tilmicosin hu primarjament antibijotiku semisintetiku batteriċidjali tal-grupp tal-makrolidi. Hu maħsub li jaffettwa s-sintesi tal-proteini. Għandu azzjoni batterjostatika iżda f'koncentrazzjonijiet għoljin jista' jkun batteriċidjali. Din l-attività antibatterjali hi predominantement kontra mikroorganizmi Gram-pożittivi b'attività kontra ċerti mikroorganizmi Gram-negattivi u Mycoplasma ta' oriġini bovina u ovina. B'mod partikulari, l-attività tagħha ntweriet kontra l-mikroorganizmi li ġejjin:

*Mannheimia*, *Pasteurella*, *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, u *Mycoplasma* organizmi ta' oriġini bovina u ovina.

Koncentrazzjoni ta' inibizzjoni minima mkejla f'razez iżolati fil-kampi Ewropej riċentament (2009-2012), derivati minn mard respiratorju tal-baqar.

Batterji spp	medda ta' MIC (µg/ml)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)
<i>P. multocida</i>	0.5- > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 - 64	8	16

Il-Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) stabbilixxa l-kriterji interpretattivi għal tilmicosin kontra *M. haemolytica* ta' oriġini bovina u speċifikament għall-marda respiratorja tal-baqar, bħala ≤8µg/ml = suxxettibbli, 16 µg/ml = intermedja u ≥ 32 µg/ml = rezistenti. Is-CLSI bħalissa m'għandu l-ebda kriterji interpretattivi għal *P. multocida* ta' oriġini bovina, madankollu għandhom kriterji interpretattivi għal *P. multocida* ta' oriġini mill-qżieq, speċifikament mard respiratorju tal-qżieq, bħala ≤16 µg/ml = suxxettibbli u ≥ 32 µg/ml = rezistenti.

L-evidenza xjentifika tissuggerixxi li l-makrolidi jaġixxu b'sinergija mas-sistema immunitarja tal-ospitu. Il-makrolidi jidhru li jtejbu l-qtil fagoċitu tal-batterji.

Wara għoti orali jew parenterali ta' tilmicosin, l-organu prinċipali fil-mira għat-tossicità hi l-qalb. L-effetti kardijaċi primarji huma zieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb (takikardija) u tnaqqis fil-kontrattilità (inotrofija negattiv). Tossicità kardjovaskulari tista' tkun minħabba imblokk tal-kanal tal-calcium.

Fil-klieb, kura b'CaCl<sub>2</sub> wera effett pozittiv fuq l-istat inotrofiku ventrikulari tax-xellug wara l-għoti ta' tilmicosin u xi tibdil fil-pressjoni vaskulari tad-demmu u r-rata tal-qalb.

Dobutamine itaffi ftit mill-effetti inotropiċi negattivi indotti minn tilmicosin fil-klieb. Antagonisti adrenerġiċi beta bħal propanolol aggrawaw l-inotrofija negattiva ta' tilmicosin fil-klieb.

Fil-qżieq, injezzjoni ġol-muskoli ta' 10 mg ta' tilmicosin/kg ta' piż tal-ġisem ikkawżat zieda fir-respirazzjoni, emesi u konvulzjonijiet; 20 mg/kg ta' piż tal-ġisem irriżultat fil-mortalità fi 3 minn 4 qżieq, u 30 mg/kg ta' piż tal-ġisem ikkawżat il-mewt tal-4 qżieq kollha li ġew ittestjati. Injezzjoni ġol-vina ta' 4.5-5.6 mg ta' tilmicosin/kg ta' piż tal-ġisem segwita minn injezzjoni ġol-vina ta' 1 ml ta' epinephrine (1/1000) minn 2 sa 6 darbiet, irriżultat fil-mewt tas-6 qżieq kollha li ġew injettati. Qżieq mogħtija 4.5-5.6 mg ta' tilmicosin/kg ta' piż tal-ġisem ġol-vina bla ebda epinephrine kollha baqgħu hajjin. Dawn ir-riżultati jissuggerixxu li epinephrine ġol-vini jista' jkun kontra-indikat.

Rezistenza inkroċjata bejn tilmicosin u makrolidi oħrajn u lincomycin ġiet osservata.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment: Twettqu diversi studji. Ir-riżultati juru li, meta jingħata kif rakkomandat lill-ghoġġiela u nagħaġ permezz ta' injezzjoni fuq is-sider dorsolaterali, il-parametri ewlenin huma:

	<b>Rata ta' Doża</b>	<b>Tmax</b>	<b>Cmax</b>
Baqar: Għoġġiela tat-twelid	10 mg/kg ta' piż tal-ġisem	Siegħa	1.55 µg/ml
Baqar feedlot	10 mg/kg ta' piż tal-ġisem	Siegħa	0.97 µg/ml
Nagħaġ Annimali ta' 40 kg	10 mg/kg ta' piż tal-ġisem	8 sigħat	0.44 µg/ml
Annimali ta' 28-50 kg	10 mg/kg ta' piż tal-ġisem	8 sigħat	1.18 µg/ml

**Distribuzzjoni:** Wara injezzjoni taht il-ġilda, tilmicosin jitqassam madwar il-ġisem kollu, iżda l-livelli għoljin b' mod speċjali jinsabu fil-pulmun.

**Bijotrasformazzjoni:** Diversi metaboliti jiġu ffurmati, u dak predominanti ġie identifikat bħala T1 (N-demethyl tilmicosin). Madankollu, il-biċċa l-kbira ta' tilmicosin jiġi eliminat mhux mibdul.

**Eliminazzjoni:** Wara injezzjoni taht il-ġilda, tilmicosin jiġi eliminat primarjament permezz tal-bila fl-ippurġar, iżda proporzjon żgħir jitneħħa permezz tal-awrina. Il-half-life wara injezzjoni taht il-ġilda fil-baqar hi ta' 2-3 ijiem.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' ingredjenti**

Propylene glycol  
Phosphoric acid (għal aġġustament tal-pH)  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Fin-nuqqas ta' studji dwar il-kompatibilità, dan il-prodott mediċinali veterinarju ma jistax jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Żmien kemm idum tajjeb l-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: Sentejn  
Żmien kemm idum tajjeb wara li jkun infetaħ l-ippakkjar li jmiss mal-prodott: 28 jum

### **6.4 Tagħrif speċjali dwar kif għandu jinħażen**

Ipproteġi mix-xemx diretta.

### **6.5 In-natura u l-għamla tal-ippakkjar li jmiss mall-prodott**

Kunjetti tal-ħġieġ ta' lewn safrani ta' 25 ml, 50 ml, 100 ml jew 250 ml (Tip I jew Tip II) issiġillati b'tapp tal-lastku u siġill li jgħattih tal-aluminju. Kull kunjett hu ppakkjat go kartuna.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użata jew materjal ieħor għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti**

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma ġiex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż.

Il-prodott mediċinali veterinarju m'għandux jintrema mal-ilma tad-dranagġ jew fis-sistemi tad-dranagġ.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

**PROJBIZZJONI TA' BEJGH, PROVVISTA U/JEW UŻU**

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

**ANNEX III**

**TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF**

**A. TIKKETTA**

## TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna tal-cardboard

### 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

### 2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U SUSTANZI OHRA

Tilmicosin 300 mg/ml

### 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

### 4. DAQS TAL-PAKKETT

25 ml

50 ml

100 ml

250 ml

### 5. SPEĊI GĦAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Baqar u nagħaġ

### 6. INDIKAZZJONI(JIET)

#### Baqar

Kura ta' mard respiratorju tal-baqar assoċjat ma' *Mannheimia haemolytica* u *Pasteurella multocida*.

Kura ta' nekrobaċillozi interdigitali.

#### Nagħaġ

Kura ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju kkaġunati minn *Mannheimia haemolytica* u *Pasteurella multocida*.

Kura ta' taħsir tas-saqajn fin-nagħaġ ikkawżat minn *Dichelobacter nodosus* u *Fusobacterium necrophorum*.

Kura ta' mastite akuta ovina kkawżata minn *Staphylococcus aureus* u *Mycoplasma agalactiae*.

### 7. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

GĦAL INJEZZJONI TAHT IL-ĠILDA BISS.

Aqra l-fold out label jew il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Policies antimikrobjali uffiċjali, nazzjonali u reġjonali għandhom jiġu kkunsidrati meta jintuża l-prodott.

Biex tevita li tinjetta lilek innifsek, tużax tagħmir li jagħti injezzjoni awtomatika.

L-użu ta' dan il-prodott għandu jiġi bbażat fuq testijiet tas-suxxettibilità.

Evita l-introduzzjoni ta' kontaminazzjoni ġol-kunjett waqt l-użu. Il-kunjett għandu jiġi eżaminat viżwalment għal frak u/jew dehra fiżika anormali. Fil-każ li xi waħda minn dawn iż-żewġ affarijiet tiġi osservata, armi l-kunjett.

Uża 10 mg ta' tilmicosin għal kull kg ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondu għal 1 ml ta' "*product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)*") għal kull 30 kg ta' piż tal-ġisem).

Tagħtix lill-hrief li jiżnu inqas minn 15 kg billi hemm riskju ta' tossiċità minn doża eċċessiva.

L-użin preċiż tal-hrief hu importanti biex tiġi evitata doża eċċessiva. L-użu ta' siringa ta' 2 ml jew iżgħar itejjeb l-għoti ta' dożaġġ preċiż.

Jekk l-ebda titjib ma jiġi osservat fi żmien 48 siegħa, id-dijanjosji għandha tiġi kkonfermata.

## 8. ŻMIEN TA' TIŻMIM

### Baqar:

Laham u ġewwieni tal-animali: 70 jum

Halib: 36 jum

### Nagħaġ:

Laham u ġewwieni tal-animali: 42 jum

Halib: 18-il jum

## 9. TWISSIJET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEĠ

Tagħtix minn fil-vini. Injezzjoni ġol-vini fil-baqar u nagħaġ kienet fatali.

Tinjettax fil-muskoli.

Tagħtix lil hrief li jiżnu inqas minn 15 kg.

Tagħtix lil żwiemel, hmira, qżieqez, mogħoż jew primati. L-injezzjoni tal-prodott lil mogħoż u l-qżieqez kienet fatali.

Tużax f'każijiet ta' sensitività għall-ingredjenti attiv jew ingredjenti oħra.

### Twissijiet lill-Operatur Dwar is-Sigurtà

**INJEZZJONI TA' TILMICOSIN FIL-BNIEDEM TISTA' TKUN FATALI -  
GHANDEK TEŻERĊITA KAWTELA ESTREMA BIEX TEVITA LI TINJETTA  
LILEK INNIFSEK B'MOD AĊĊIDENTALI U LI SSEGWI L-ISTRUZZJONIJIET  
TAL-GHOTI U L-GWIDA HAWN TAHT B'MOD PREĊIŻ**

- Dan il-prodott għandu jingħata biss minn kirurgu veterinarju.
- Qatt m'għandek iġġorr siringa li jkun fiha "*product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)*" bil-labra mwaħħla. Il-labra għandha tkun ikkonnettjata mas-siringa biss meta timla s-siringa jew tagħti l-injezzjoni. Żomm is-siringa u l-labra separati fil-hinijiet l-oħrajn kollha.
- Tużax tagħmir li jagħti injezzjoni awtomatika.
- Aċċerta ruhek li l-animali jitrażnu kif suppost, li jinkludi dawk fil-viċinanzi.
- Tahdimx waħdek meta tuża "*product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)*".
- F'każ li tinjetta lilek innifsek FITTEX PARIR MEDIKU IMMEDIJAT u hu l-kunjett jew il-fuljett ta' tagħrif miegħek. Applika cold pack (mhux silġ direttament) fuq is-sit tal-injezzjoni.

**NOTA LIT-TABIB:** jekk jogħġbok ara n-naha ta' ġewwa tat-tikketta jew il-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji.

Twissijiet addizzjonali tas-sigurtà lill-operatur:

- Evita l-kuntatt mal-ġilda u mal-ġhajnejn. Lahlah kwalunkwe mediċina li ttir minn fuq il-ġilda jew fl-ġhajnejn immedjatement bl-ilma.
- Jista' jikkawża sensibilizzazzjoni permezz ta' kuntatt mal-ġilda. Ahsej idejk wara li tużah.

**10. DATA TA' SKADENZA**

JIS

La darba jinfetaħ uża fi żmien 28 jum.

**11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN**

Ipproteġi mix-xemx diretta.

**12. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI JEW MATERJAL IEHOR GħAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ**

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma ġiex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż.

**13. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANNIMALI BISS" U KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI**

Għal kura tal-annimali biss.  
Għandu jingħata biss b'riċetta veterinarja.

**14. IL-KLIEM "ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL"**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**15. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari*

**16. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari*

**17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR**

Lott

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**Kunjett tal-ħgieg - tikketta baži (id-dettalji fuq il-fold out label huma l-istess bhall-fuljett ta' tagħrif)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU**

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U SUSTANZI OHRA**

Tilmicosin 300 mg/ml

**3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Soluzzjoni għal injezzjoni

**4. DAQS TAL-PAKKETT**

25 ml  
50 ml  
100 ml  
250 ml

**5. SPEĊI GHAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT**

Baqar u nagħaġ

**6. INDIKAZZJONI(JIET)**

Baqar

Kura ta' mard respiratorju tal-baqar assoċjat ma' *Mannheimia haemolytica* u *Pasteurella multocida*.

Kura ta' nekrobacillozi interdigitali.

Nagħaġ

Kura ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju kkaġunati minn *Mannheimia haemolytica* u *Pasteurella multocida*.

Kura ta' taħsir tas-saqajn fin-nagħaġ ikkawżat minn *Dichelobacter nodosus* u *Fusobacterium necrophorum*.

Kura ta' mastite akuta ovina kkawżata minn *Staphylococcus aureus* u *Mycoplasma agalactiae*.

**7. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI**

GHAL INJEZZJONI TAHT IL-ĠILDA BISS.

Aqra l-fold out label jew il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**8. ŻMIEN TA' TIŻMIM**

Ara t-tikketta li tintewa 'l barra jew il-pakkett ta' tagħrif għad-dettalji.

**9. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠ**

Twissijiet lill-Operatur Dwar is-Sigurtà

**INJEZZJONI TA' TILMICOSIN FIL-BNIEDEM TISTA' TKUN FATALI -  
GHANDEK TEŻERĊITA KAWTELA ESTREMA BIEK TEVITA LI TINJETTA  
LILEK INNIFSEK B'MOD AĊĊIDENTALI U LI SSEGWI L-ISTRUZZJONIJIET  
TAL-GHOTI U L-GWIDA HAWN TAHT B'MOD PREĊIŻ**

- Dan il-prodott għandu jinghata biss minn kirurgu veterinarju.
- Qatt m'għandek iġġorr siringa li jkun fiha “*product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)*” bil-labra mwaħħla. Il-labra għandha tkun ikkonnettjata mas-siringa biss meta timla s-siringa jew tagħti l-injezzjoni. Żomm is-siringa u l-labra separati fil-hinijiet l-oħrajn kollha.
- Tużax tagħmir li jagħti injezzjoni awtomatika.
- Aċċerta ruhek li l-annimali jitrażżnu kif suppost, li jinkludi dawk fil-viċinanzi.
- Tahdimx wahdek meta tuża “*product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)*”.
- F'każ li tinjetta lilek innifsek FITTEX PARIR MEDIKU IMMEDIJAT u hu l-kunnett jew il-fuljett ta' tagħrif miegħek. Applika cold pack (mhux silġ direttament) fuq is-sit tal-injezzjoni.

**NOTA LIT-TABIB:** jekk jogħġbok ara n-naħa ta' ġewwa tat-tikketta jew il-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji.

**10. DATA TA' SKADENZA**

JIS

La darba jinfetaħ uża fi zmien 28 jum.

Data tar-rimi.....

**11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN**

Ipproteġi mix-xemx diretta.

**12. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI  
JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ**

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma ġiex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż.

**13. IL-KLIEM “GHALL-KURA TAL-ANNIMALI BISS” U KUNDIZZJONIJIET JEW  
RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI**

Għal kura tal-annimali biss.

Għandu jinghata biss b'riċetta veterinarja.

**14. IL-KLIEM “ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL”**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**15. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

**16. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

**17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR**

Lott

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF GHAL:

*Product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)*

### 1. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT, JEKK DIFFERENTI

Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari*

Manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott:

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari*

### 2. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari*

### 3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I) U INGREDJENT(I) OHRA

Tilmicosin 300 mg/ml

### 4. INDIKAZZJONI(JIET)

#### **Baqar**

Kura ta' mard respiratorju tal-baqar assoċjat ma' *Mannheimia haemolytica* u *Pasteurella multocida*.

Kura ta' nekrobaċillożi interdigitali.

#### **Nagħaġ**

Kura ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju kkaġunati minn *Mannheimia haemolytica* u *Pasteurella multocida*.

Kura ta' taħsir tas-saqajn fin-nagħaġ ikkawżat minn *Dichelobacter nodosus* u *Fusobacterium necrophorum*.

Kura ta' mastite akuta ovina kkawżata minn *Staphylococcus aureus* u *Mycoplasma agalactiae*.

### 5. KONTRA INDIKAZZJONIJIET

Tagħtix fil-vini.

Tinjettax fil-muskoli.

Tagħtix lil hrief li jiżnu inqas minn 15 kg.

Tagħtix lil primati

Tagħtix lil qzieqez.

Tagħtix lil żwiemel u hmir.

Tagħtix lil mogħoż.

Tużax f'każijiet ta' sensitività għall-ingredjent mhux attivi jew ingredjenti ohra.

## 6. EFFETTI MHUX MIXTIEQA

Kultant, nefha hafifa mifruxa tista' ssehh fis-sit tal-injezzjoni, izda din tisparixxi fi zmien minn hames sa tmint ijiem. F'kazijiet rari, gew osservati recumbency, nuqqas ta' koordinazzjoni u konvulzjonijiet.

Imwiet ta' baqar gew osservati wara doza wahda ta' 5 mg/kg ta' piz tal-gisem gol-vini, u wara l-injezzjoni ta' dozi ta' 150 mg/kg ta' piz tal-gisem taht il-gilda f'intervalli ta' 72 siegha. Fil-qzieqez, injezzjoni gol-muskoli ta' 20 mg/kg ta' piz tal-gisem ikkawzat il-mewt. In-naghag mietu wara injezzjoni wahda ta' 7.5 mg/kg ta' piz tal-gisem gol-vini.

Jekk tinnota xi effetti serji jew effetti ohra mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jekk joghgbok informa lit-tabib veterinarju tieghek.

## 7. SPECI LI GHALIHOM HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Baqar u naghag.

## 8. DOZA GHAL KULL SPECI, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

GHAL INJEZZJONI TAHT IL-GILDA BISS.

Uza 10 mg ta' tilmicosin ghal kull kg ta' piz tal-gisem (li jikkorrispondu ghal 1 ml ta' "*product name (biex timtela mill-pajjiz partikolari)*") ghal kull 30 kg ta' piz tal-gisem).

### Baqar:

#### Metodu ta' kif ghandu jinghata

Ighbed id-doza mehtiega mill-kunjett u nehhi s-siringa minn mal-labra, u halli l-labra fil-kunjett. Meta grupp ta' annimali jkun gie kkurat, halli l-labra fil-kunjett biex tnehhi d-dozi sussegwenti. Razzan l-annimal u dahhal labra separata taht il-gilda fis-sit tal-injezzjoni, preferibbilment f'tinja ta' gilda fuq il-kustilji wara l-ispalla. Wahhal is-siringa mal-labra u injetta fil-bazi tat-tinja ta' gilda. Tinjettax iktar minn 20 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

### Naghag:

#### Metodu ta' kif ghandu jinghata

L-uzin preciz tal-hrief hu importanti biex tigi evitata doza eccessiva. L-uzu ta' siringa ta' 2 ml jew izghar itejjeb l-ghoti ta' dozaggh preciz.

Ighbed id-doza mehtiega mill-kunjett u nehhi s-siringa minn mal-labra, u halli l-labra fil-kunjett. Razzan lin-naghga waqt li sserrah mal-annimal u dahhal labra separata taht il-gilda fis-sit tal-injezzjoni, li ghandha tkun f'tinja ta' gilda fuq il-kustilji wara l-ispalla. Wahhal is-siringa mal-labra u injetta fil-bazi tat-tinja ta' gilda. Tinjettax iktar minn 2 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

## 9. PARIR SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

Policies antimikrobjali ufficjali, nazzjonali u rejjonali ghandhom jigu kkunsidrati meta jintuza l-prodott.

Biex tevita li tinjetta lilek innifsek, tuzax taghmir li jaghti injezzjoni awtomatika.

L-uzu ta' dan il-prodott ghandu jigi bbazat fuq testijiet tas-suxxettibilita.

Jekk l-ebda titjib ma jigi osservat fi zmien 48 siegha, id-dijanjsi ghandha tigi kkonfermata.

Evita l-introduzzjoni ta' kontaminazzjoni gol-kunjett waqt l-uzu. Tuza "*product name (biex timtela mill-pajjiz partikolari)*" jekk tinnota kwalunkwe frak u/jew dehra fizika anormali.

## 10. PERJODU TA' TIŻMIM

### **Baqar:**

Laham u għewwieni tal-annimali: 70 jum

Ħalib: 36 jum

Jekk il-prodott jingħata lill-baqar matul il-perjodu xott jew lil baqar tal-ħalib tqal, il-ħalib m'għandux jintuża għall-konsum uman sa 36 jum wara li jwelledu.

### **Nagħaġ:**

Laham u għewwieni tal-annimali: 42 jum

Ħalib: 18-il jum

Jekk il-prodott jingħata lin-nagħaġ matul il-perjodu xott jew lil nagħaġ tqal, il-ħalib m'għandux jintuża għall-konsum uman sa 18 jum wara li jwelledu.

## 11. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦALL-HAŻNA

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

Ipproteġi mix-xemx diretta.

Tużax dan il-prodott mediċinali veterinarju wara d-data ta' skadenza murija fuq it-tikketta wara JIS.

Iż-żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ il-kontenitur għall-ewwel darba: 28 jum

Tużax "*product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)*" jekk tinnota kwalunkwe frak u/jew dehra fiżika anormali..

## 12. TWISSIJIET SPEĊJALI

**Twissijiet speċjali għal kull speci għal x'hiex huwa indikat:**

### **Nagħaġ**

Il-provi kliniċi ma wrewx kura batterjoloġika f'nagħaġ b'mastite akuta kkawżata minn *Staphylococcus aureus* u *Mycoplasma agalactiae*.

Tagħtix lill-ħrief li jiżnu inqas minn 15 kg billi hemm riskju ta' tossiċità minn doża eċċessiva.

L-użin preċiż tal-ħrief hu importanti biex tiġi evitata doża eċċessiva. L-użu ta' siringa ta' 2 ml jew iżgħar se jiffaċilita dożaġġ preċiż.

**Prekawzzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali:**

Twissijiet lill-Operatur Dwar is-Sigurtà

**INJEZZJONI TA' TILMICOSIN FIL-BNIEDEM TISTA' TKUN FATALI -  
GĦANDEK TEŻERĊITA KAWTELA ESTREMA BIEX TEVITA LI TINJETTA  
LILEK INNIFSEK B'MOD AĊĊIDENTALI U LI SSEGWI L-ISTRUZZJONIJIET  
TAL-GHOTI U L-GWIDA HAWN TAHT B'MOD PREĊIŻ**

- Dan il-prodott għandu jingħata biss minn kirurgu veterinarju.
- Qatt m'għandek iġġorr siringa li jkun fiha "*product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)*" bil-labra mwaħħla. Il-labra għandha tkun ikkonnettjata mas-siringa biss meta timla s-siringa jew tagħti l-injezzjoni. Żomm is-siringa u l-labra separati fil-hinijiet l-oħrajn kollha.
- Tużax tagħmir li jagħti injezzjoni awtomatika.

- Aċċerta ruhek li l-animali jitrażżnu kif suppost, li jinkludi dawk fil-viċinanzi.
- Tahdimx wahdek meta tuża “*product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)*”.
- F’każ li tinjetta lilek innifsek FITTEX PARIR MEDIKU IMMEDJAT u hu l-kunjett jew il-fuljett ta’ tagħrif miegħek. Applika cold pack (mhux silġ direttament) fuq is-sit tal-injezzjoni.

Twissijiet addizzjonali tas-sigurtà lill-operatur:

- Evita l-kuntatt mal-ġilda u mal-ġhajnejn. Laħlah kwalunkwe medicina li ttir minn fuq il-ġilda jew fl-ġhajnejn immedjatament bl-ilma.
- Jista’ jikkawża sensibilizzazzjoni permezz ta’ kuntatt mal-ġilda. Aħsel idejk wara li tużah.

#### **NOTA LIT-TABIB:**

#### **INJEZZJONI TA’ TILMICOSIN FIL-BNEDMIN ĠIET ASSOĊJATA MA’ FATALITAJIET.**

Is-sistema kardjovaskulari hi l-mira ta’ tossiċità, u din it-tossiċità tista’ tkun minhabba imblokk tal-kanal tal-calcium. L-ġhoti ta’ calcium chloride ġol-vini għandu jiġi kkunsidrat biss jekk ikun hemm konferma pożittiva ta’ esponiment għal tilmicosin.

Fi studji fuq il-kelb, tilmicosin induċa effett inotropiku negattiv b’takikardija konsegwenti, u tnaqqis fil-pressjoni sistemika tad-demem fl-arterji u pressjoni arterjali tal-polz.

#### **TAGHTIX ADRENALIN JEW ANTAGONISTI BETA-ADRENERGIC BHAL PROPRANOLOL.**

Fil-qżieqez, letalità indotta minn tilmicosin tiġi msahha minn adrenalina.

Fil-klieb, il-kura b’calcium chloride ġol-vini wriet effett pożittiv fuq l-istat inotropiku ventrikulari tax-xellug u xi titjib fil-pressjoni vaskulari tad-demem u takikardija.

Dejta ta’ qabel l-użu kliniku u rapport kliniku iżolat jissuggerixxu li infużjoni ta’ calcium chloride tista’ tgħin biex tregġa’ lura tibdil fil-pressjoni tad-demem u r-rata tal-qalb fil-bnedmin indotti minn tilmicosin.

L-ġhoti ta’ dobutamine għandu jiġi kkunsidrat ukoll minhabba l-effetti inotropiċi pożittivi tiegħu għalkemm ma jinfluwenzax it-takikardija.

Billi tilmicosin jippersisti fit-tessut għal diversi jiem, is-sistema kardjovaskulari għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib u għandha tiġi pprovduta kura ta’ appoġġ.

Tobba li jikkuraw pazjenti esposti għal dan il-kompost huma avżati biex jiddiskutu l-immaniġġjar kliniku mas-Servizz ta’ Informazzjoni Nazzjonali dwar il-Veleni fuq: **... numru nazzjonali rilevanti ddikjarat (*biex timtela mill-pajjiż partikolari*)**

#### **Tqala:**

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma ġietx stabbilita waqt it-tqala.

Uża biss skont kif il-veterinarju responsabbli iqis il-beneficċju/riskju tal-prodott.

#### **Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta’ emerġenza, antidoti):**

Fil-baqar injezzjonijiet taht il-ġilda ta’ 10, 30 u 50 mg/kg ta’ piż tal-ġisem, ripetuti tliet darbiet b’intervall ta’ 72 siegħa, ma kkawżawx il-mewt. Kif kien mistenni, edema żviluppat fis-sit tal-injezzjoni. L-unika leżjoni osservata fl-awtopsja kienet nekrozi tal-mijokardju fil-grupp ikkurat b’50 mg/kg ta’ piż tal-ġisem.

Dozi ta’ 150 mg/kg ta’ piż tal-ġisem, mogħtija taht il-ġilda b’intervall ta’ 72 siegħa, ikkawżat il-mewt. Ġiet osservata edema fis-sit tal-injezzjoni, u fl-awtopsja, nekrozi haġifa tal-mijokardju kienet l-unika leżjoni stabbilita. Sintomi oħra osservati kienu: diffikultà biex l-animall jicċaqlaq, tnaqqis fl-aptit u takikardija.

Fin-nagħaġ injezzjonijiet wahidhom (madwar 30 mg/kg ta' piż tal-ġisem) jistgħu jikkawżaw zieda żgħira fir-rata ta' respirazzjoni. Dożi oghla (150 mg/kg ta' piż tal-ġisem) ikkawżaw atassija, letarġija u l-inabilità li l-annimal jerfa' rasu.

Imwiet seħhew wara injezzjoni waħda ġol-vini ta' 5 mg/kg ta' piż tal-ġisem fil-baqar u 7.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem fin-nagħaġ.

#### **Inkompatibilitajiet**

Fin-nuqqas ta' studji dwar il-kompatibilità, dan il-prodott mediċinali veterinarju ma jistax jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra.

### **13. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR RIMI TA' PRODOTT MHUX UŻAT JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ**

Il-mediċini m'għandhomx jiġu mormija mal-ilma maħmuġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-kirurgu veterinarju tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi l-mediċini li ma jkunux aktar meħtieġa. Dawn il-miżuri għandhom jgħinu sabiex jiproteġu l-ambjent.

### **14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AHHAR IL-FULJETT TA' TAGHRIF**

*Biex timtela mill-pajjiż partikolari.*

### **15. TAGHRIF IEHOR**

“*product name (biex timtela mill-pajjiż partikolari)*” ikun ġo kunjetti tal-ħġieġ ta' lewn safrani ta' 25 ml, 50 ml, 100 ml jew 250 ml (Tip I jew Tip II) issiġillati b'tapp tal-lastku u siġill li jgħattih tal-aluminju. Kull kunjett hu ppakkjat ġo kartuna. Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.