

Príloha I

Zoznam názvov, liekových foriem, síl veterinárneho lieku, druhov zvierat, ciest podania lieku, držiteľov rozhodnutia o registrácii v príslušných členských štátoch

| Členský štát EÚ/EHP | Držiteľ rozhodnutia o registrácii | Názov | INN | Koncentrácia | Lieková forma | Druh zvieráťa | Cesta podania lieku |
|---------------------|--|--|------------|--------------|-----------------|---------------|---------------------|
| Rakúsko | Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels RAKÚSKO | Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok | Podkožná injekcia |
| Belgicko | ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGICKO | Micotil 300 mg/ml | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok, ovce | Podkožná injekcia |
| Česká republika | Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien RAKÚSKO | Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot) | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok | Podkožná injekcia |
| Nemecko | Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen NEMECKO | Micotil 300 | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok | Podkožná injekcia |
| Francúzsko | LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCÚZSKO | MICOTIL 300 | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok | Podkožná injekcia |
| Grécko | Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna RAKÚSKO | MICOTIL 300 | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok, ovce | Podkožná injekcia |

| Členský štát EÚ/EHP | Držiteľ rozhodnutia o registrácii | Názov | INN | Koncentrácia | Lieková forma | Druh zvieráťa | Cesta podania lieku |
|---------------------|---|---|------------|--------------|-----------------|-------------------------|---------------------|
| Španielsko | ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ŠPANIELSKO | Micotil 300 | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok | Podkožná injekcia |
| Maďarsko | Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna RAKÚSKO | Micotil 300 injekció | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok | Podkožná injekcia |
| Írsko | Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL SPOJENÉ KRÁĽOVSTVO | Micotil 300mg/ml Solution for Injection | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok, ovce | Podkožná injekcia |
| Taliansko | ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino TALIANSKO | Micotil 300 | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok, ovce králik | Podkožná injekcia |
| Holandsko | Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLANDSKO | MICOTIL 300 INJECTIE | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok, ovce | Podkožná injekcia |
| Portugalsko | Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGALSKO | Micotil 300 mg/ml solução injectável | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok | Podkožná injekcia |

| Členský štát EÚ/EHP | Držiteľ rozhodnutia o registrácii | Názov | INN | Koncentrácia | Lieková forma | Druh zvierata | Cesta podania lieku |
|----------------------------|---|--|------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|
| Spojené kráľovstvo | Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL SPOJENÉ KRÁĽOVSTVO | Micotil 300 mg/ml Solution for Injection | Tilmicosin | 300 mg/ml | Injekčný roztok | Dobytok, ovce | Podkožná injekcia |

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne
charakteristických vlastností lieku, označení obalu
a písomnej informácii pre používateľa**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Micotil 300 mg/ml Injectie a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

1. Úvod

Liek Micotil 300 Injectie je injekčný roztok obsahujúci tilmikozín so silou 300 mg na ml. Tilmikozín je makrolidové antibiotikum syntetizované z tylozínu, ktoré má antibakteriálne spektrum podobné ako tylozín, ale má silnejší účinok proti mikroorganizmom *Pasteurella multocida* a *Mannheimia haemolytica*. Liek Micotil 300 Injectie a súvisiace názvy je veterinárny liek povolený na použitie u cieľových druhov hovädzí dobytok, ovce a králiky na liečbu rôznych infekcií zapríčinených mikroorganizmami citlivými na tilmikozín.

Dňa 24. apríla 2012 Holandsko zaslalo výboru CVMP/Európskej agentúre pre lieky oznámenie o postúpení veci podľa článku 34 ods. 1 smernice 2001/82/ES v znení zmien a doplnení pre liek Micotil 300 mg/ml Injectie a súvisiace názvy. Holandsko postúpilo túto vec z dôvodu odlišných vnútroštátnych rozhodnutí členských štátov EÚ, čo viedlo k odlišnostiam v informáciách o výrobku pre liek Micotil 300 mg/ml Injectie a súvisiace názvy.

Hlavné oblasti nezhôd v existujúcich súhrnoch charakteristických vlastností lieku sa týkajú:

- cieľových druhov,
- indikácií,
- dávkovania,
- ochrannej lehoty.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Hovädzí dobytok

Boli predložené mikrobiologické údaje o tilmikozíne *in vitro* pre európske izoláty z ochorenia dýchacích ciest u hovädzieho dobytku za niekoľko období (2002-2004; 2004-2006 a 2009-2013). Hodnoty MIC namerané v týchto izolátoch nepreukázali zvýšenie hladín MIC pre mikroorganizmus *Pasteurella multocida* (97 % izolátov bolo citlivých na tilmikozín) a na základe predložených údajov preto nebolo možné pozorovať trend zvyšovania rezistencie v prípade jedného z hlavných patogénov spôsobujúcich respiračné ochorenia hovädzieho dobytku. Za posledné desaťročie bolo možné pozorovať malé zvýšenie hladín MIC pre izoláty mikroorganizmu *Mannheimia haemolytica*, pričom väčšina izolátov (83 %) bola klinicky citlivá na tilmikozín. Do súhrnu charakteristických vlastností lieku, časti 5.1 Farmakodynamické vlastnosti sa majú zahrnúť údaje MIC₉₀ získané z nedávno izolovaných európskych kmeňov.

Z mnohých terénnych štúdií, v ktorých sa použili prirodzene infikované teľatá rôzneho veku s pneumóniou, uskutočnených pred vyše 20 rokmi, vyplýva, že tilmikozín nemá nižšiu účinnosť ako iné pozitívne kontroly, čo sú antibiotiká s dlhodobým účinkom alebo kombinácie dvoch antibiotík. Bakteriologické vyšetrenia výteru z nosa a vyšetrenia pľúcneho tkaniva v týchto štúdiách ukázali, že hlavnou príčinou pneumónie u teľiat sú mikroorganizmy *M. haemolytica* a *P. multocida*.

Výbor usúdil, že údaje dostatočne odôvodňujú navrhnutú indikáciu „liečba infekcií dýchacieho traktu zapríčinená mikroorganizmami *M. haemolytica* a *P. multocida*“.

Pokiaľ ide o mikroorganizmy *Haemophilus (Actinobacillus)* a *Mycoplasma*, výbor usúdil, že údaje na odôvodnenie týchto dvoch patogénov sú nedostatočné a držiteľia povolenia na uvedenie na trh súhlasili s vypustením mikroorganizmov *Haemophilus (Actinobacillus)* a *Mycoplasma* z indikácie ochorenia dýchacieho traktu pre hovädzí dobytok.

Neboli predložené žiadne údaje na podporu výrazu „kontrola“. Okrem toho, text v navrhnujej indikácii „...a ďalšie mikroorganizmy citlivé na tilmikozín“ nie je v súlade s odporúčaniami v článku pripomienok výboru CVMP k makrolidom, linkozamidom a streptogramínom (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ a nie je v súlade s usmernením výboru CVMP k súhrnu charakteristických vlastností lieku pre antimikrobiálne látky (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Na základe dostupných údajov preto výbor usúdil, že prijateľná a presnejšie opísaná indikácia ochorenia dýchacích ciest pre hovädzí dobytok v odporúčanej dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti má byť: „Liečba ochorenia dýchacích ciest u hovädzieho dobytká, spojeného s mikroorganizmami *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*“.

Pokiaľ ide o liečbu medziprstovej nekrobacilózy u hovädzieho dobytká, štúdie *in vitro* preukázali, že hodnoty MIC (MIC₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) pre väčšinu kmeňov hlavných patogénov spôsobujúcich medziprstovú nekrobacilózu u hovädzieho dobytká, okrem infekcií zapríčinených *treponémou*, možno dosiahnuť v podkožnom tuku po podaní jednej podkožnej injekcie tilmikozínu v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

V klinických štúdiách sa použil prirodzene infikovaný hovädzí dobytok s medziprstovou nekrobacilózou bez stanovenia bakteriologickej diagnózy. Zdá sa, že odporúčaná dávka 5 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti je odôvodnená na základe dostupných údajov, ale farmakokinetické štúdie spolu so štúdiami skúmajúcimi hodnoty MIC *in vitro* naznačujú, že dávka 10 mg/kg telesnej hmotnosti by bola vhodnejšia na liečbu hlavných patogénov spôsobujúcich medziprstovú nekrobacilózu u hovädzieho dobytká.

Výbor preto na základe dostupných údajov považoval indikáciu „liečba medziprstovej nekrobacilózy u hovädzieho dobytká“ za prijateľnú pri odporúčanej dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

Boli sprístupnené údaje o deplecii rezíduí, ktoré podporujú ochrannú lehotu 70 dní pre mäso a vnútornosti hovädzieho dobytká po podaní podkožnej injekcie v odporúčanej dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

Boli sprístupnené údaje o deplecii rezíduí, ktoré podporujú ochrannú lehotu 36 dní pre mlieko hovädzieho dobytká po podaní podkožnej injekcie v odporúčanej dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Môže vzniknúť výhrada, že ak sa liek podáva zvieratú počas obdobia státia nasucho, rezíduá môžu byť naďalej prítomné v mlieku niekoľko dní po vrhu. Výbor preto usúdil, že do súhrnu charakteristických vlastností lieku má byť v časti 4.11 Ochranná lehota (Ochranné lehoty) pridané toto upozornenie: „Ak sa liek podáva kravám počas obdobia státia nasucho (v súlade s časťou 4.7 súhrnu charakteristických vlastností lieku), mlieko sa nemá používať na ľudskú spotrebu 36 dní po otelení“.

Ovce

Štúdie tolerancie jasne dokazujú, že dávkovanie 20 mg/kg telesnej hmotnosti pri podaní podkožnej injekcie tilmikozínu jahňatám (7-11 kg) je toxické a vedie k úhynu. Ovce s hmotnosťou 40 kg boli odolnejšie a prežili podkožnú dávku 150 mg/kg telesnej hmotnosti, pričom prejavovali ataxiu a letargiu. Dávka 30 mg/kg telesnej hmotnosti viedla k zvýšenej rýchlosti dýchania. Občas (1 z 12 prípadov) sa pozorovala bolestivá reakcia po podaní podkožnej injekcie tilmikozínu.

Farmakokinetické štúdie dokazujú, že koncentrácie tilmikozínu v pľúcach môžu presiahnuť 2 µg/ml počas viac ako 3 dní, čo by malo liečebný účinok na mikroorganizmy *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (predtým známy ako *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma*

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

ovipneumonia podľa štúdií *in vitro*, ktoré sa uskutočnili v roku 1992. Počas jednej štúdie skúmajúcej umelú infekciu dýchacích ciest s použitím mikroorganizmu *M. haemolytica* jedna podkožná injekcia v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti viedla k výraznému celkovému zlepšeniu v porovnaní s kontrolnou skupinou. V štúdiách skúmajúcich prirodzene infikované ovce s diagnózou *M. haemolytica* sa pozorovalo zjavné zníženie telesnej teploty, skóre pre dyspnoe a skóre pre správanie na 3. deň po podaní jednej podkožnej injekcie tilmikozínu v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti. V skupine, ktorá dostala tilmikozín, sa nepozorovala nižšia účinnosť ako pri pozitívnych kontrolách, čo boli antibiotiká s dohodobým účinkom.

Výbor usúdil, že údaje dostatočne odôvodňujú navrhnutú indikáciu „liečba infekcií dýchacieho traktu zapríčinená mikroorganizmom *M. haemolytica*“. V súvislosti s mikroorganizmom *P. multocida* možno vyvodiť záver, že na základe dostupných informácií pre hovädzí dobytok má tento patogén ostať v indikácii.

Pokiaľ ide o mikroorganizmy *Haemophilus (Actinobacillus)* a *Mycoplasma*, výbor usúdil, že údaje na odôvodnenie týchto dvoch patogénov sú nedostatočné a držiteľia povolenia na uvedenie na trh súhlasili s vypustením mikroorganizmov *Haemophilus (Actinobacillus)* a *Mycoplasma* z indikácie ochorenia dýchacích ciest pre ovce.

Neboli predložené žiadne údaje na podporu výrazu „kontrola“. Okrem toho, text v navrhnutej indikácii „...a ďalšie mikroorganizmy citlivé na tilmikozín“ nie je v súlade s odporúčaniami v článku pripomienok výboru CVMP k makrolidom, linkozamidom a streptogramínom (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) a nie je v súlade s usmernením výboru CVMP k súhrnu charakteristických vlastností lieku pre antimikrobiálne látky (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Na základe dostupných údajov preto výbor usúdil, že prijateľná indikácia ochorenia dýchacích ciest pre ovce v odporúčanej dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti má byť: „Liečba infekcií dýchacieho traktu zapríčinených mikroorganizmami *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*“.

Pokiaľ ide o liečbu hniloby na nohách oviec spojenej s mikroorganizmami *Dichelobacter nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*, štúdie *in vitro* preukázali, že hodnoty MIC (MIC₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) pre niektoré baktérie spôsobujúce hnilobu na nohách oviec naznačujú citlivosť na tilmikozín, ale niektoré kmene boli rezistentné. Na základe farmakokinetických údajov sa preukázalo, že tilmikozín sa dobre distribuuje v koži oviec po podaní podkožnej injekcie v dávke 5 mg/kg telesnej hmotnosti alebo 10 mg/kg telesnej hmotnosti. V jednej terénnej klinickej štúdii zahŕňajúcej závažné prípady liečby tilmikozínom v dávke buď 5 mg/kg telesnej hmotnosti alebo 10 mg/kg telesnej hmotnosti viedla k lepšej miere uzdravenia v porovnaní s pozitívnou kontrolnou skupinou (amoxicilín 15 mg/kg telesnej hmotnosti). Percento relapsov bolo najnižšie v skupine, ktorá dostala dávku tilmikozínu 10 mg/kg telesnej hmotnosti, z čoho vyplýva, že táto dávka je vhodnejšia.

Výbor preto na základe dostupných údajov považoval indikáciu „liečba hniloby na nohách oviec spojená s mikroorganizmami *Dichelobacter nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*“ za prijateľnú v odporúčanej dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

Pokiaľ ide o liečbu akútnej mastitídy oviec spojenej s mikroorganizmami *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*, zdá sa, že patogény *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae* sú citlivé na tilmikozín podľa nameraných hodnôt MIC (*S. aureus* MIC <0,25-1 µg/ml, *M. agalactiae* MIC=0,5 µg/ml). Koncentrácia tilmikozínu v mlieku 1,2 µg/ml nameraná na 3. deň naznačuje koncentráciu vyššiu ako je väčšina hodnôt MIC pre patogény. V štúdii skúmajúcej infekcie zapríčinené mikroorganizmom *Staphylococcus aureus* liečba tilmikozínom (dávka 10 mg/kg telesnej hmotnosti podaná ako jedna podkožná injekcia) u oviec viedla k významne nižšej mortalite a na 10. deň malo normálne vemené viac oviec, aj keď vzorky mlieka od liečených zvierat boli na 10. deň naďalej bakteriologicky pozitívne. V jednej terénnej štúdii zahŕňajúcej ovce s mastitídou v dôsledku prirodzenej infekcie mikroorganizmom *Mycoplasma agalactiae* podanie jednej podkožnej injekcie tilmikozínu v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti viedlo k významne nižším skóre pre

mlieko a celkovým skóre pre vemenó v porovnaní s oxytetracyklínom s dlhodobým účinkom. Na 10. deň tilmikozín stále prejavoval nižšie skóre pre vemenó, aj keď toto skóre už nebolo významné. Výbor CVMP dospel k záveru, že vzhľadom na obmedzenú dostupnosť alternatívnych veterinárnych liekov pre túto indikáciu a vzhľadom na neprítomnosť hlásení podozrenia na nedostatočnú účinnosť, indikácia „na liečbu mastitídy oviec spojené s mikroorganizmami *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*“ sa má zachovať, ale v upravenej forme, ktorá bude lepšie odzrkadľovať výsledky štúdie. Upravená forma má byť: „liečba akútnej mastitídy oviec spojená s mikroorganizmami *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*“. Neprítomnosť bakteriologického dôkazu uzdravenia v klinickej štúdii má byť uvedená v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh.

Indikácia „ako pomoc pri kontrole enzootických abortov u oviec zapríčinených mikroorganizmom *Chlamydia psittaci*“ bola podporená len údajmi z pozitívnej kontroly. Zdá sa, že liečba je určená na prevenciu, čo nie je v súlade so zásadami obozretného používania antibiotík. Pokiaľ ide o závažné výhrady, ktoré vyslovil výbor CVMP v súvislosti s navrhnutou indikáciou „ako pomoc pri kontrole enzootických abortov u oviec zapríčinených mikroorganizmom *Chlamydia psittaci*“, držiteľia povolenia na uvedenie na trh súhlasili s vypustením všetkých odkazov na túto indikáciu z informácií o výrobku.

Boli sprístupnené údaje o deplecii rezíduí, ktoré podporujú ochrannú lehotu 42 dní pre mäso a vnútornosti oviec po podaní podkožnej injekcie v odporúčanej dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

Boli sprístupnené údaje o deplecii rezíduí, ktoré podporujú ochrannú lehotu 18 dní pre mlieko oviec po podaní podkožnej injekcie v odporúčanej dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Môže vzniknúť výhrada, že ak sa liek podáva zvieratú počas obdobia státia nasucho, rezíduá môžu byť naďalej prítomné v mlieku niekoľko dní po vrhu. Výbor preto usúdil, že do súhrnu charakteristických vlastností lieku má byť v časti 4.11 Ochranná lehota (Ochranné lehoty) pridané toto upozornenie: „Ak sa liek podáva ovciam počas obdobia státia nasucho (v súlade s časťou 4.7 súhrnu charakteristických vlastností lieku), mlieko sa nemá používať na ľudskú spotrebu 18 dní po pôrode“.

Králiky

V jednom klinickom skúšaní sa pri liečbe pasteurelózy použila dávka 25 mg/kg telesnej hmotnosti. Keďže neboli predložené žiadne štúdie so zisteniami týkajúcimi sa dávkovania u králikov, na základe dostupných údajov sa nemôže vyvodiť záver, že pasteurelóza sa môže liečiť odporúčanou dávkou tilmikozínu 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Mikroorganizmus *Bordetella bronchiseptica* nebol izolovaný v žiadnej klinickej ani predklinickej štúdii a s touto baktériou sa neuskutočnila žiadna štúdia *in vitro*. Mikroorganizmus *Staphylococcus aureus* nebol izolovaný v žiadnej predklinickej štúdii ani v klinickom skúšaní.

Druhá klinická štúdia, ktorá skúmala účinnosť tilmikozínu pri ochoreniach reprodukčnej sústavy, nepreukázala nižšiu účinnosť v porovnaní s pozitívnou kontrolou (penicilín kombinovaný s aminoglykozidom), ale štúdia nezahŕňala negatívne kontroly. Preto je ťažké posúdiť účinnosť tilmikozínu, keďže nebola stanovená bakteriologická diagnóza a tilmikozín, ako aj pozitívna kontrola sa podávali ako prevencia päť dní pred vrhom.

Preto možno vyvodiť záver, že údaje na odôvodnenie navrhnutých indikácií u králikov sú minimálne alebo neprítomné.

Okrem toho, bezpečnostné rozmedzie lieku nie je v súlade s bezpečným používaním lieku u králikov vzhľadom na veľmi malý podávaný objem lieku. Keď sa tilmikozín podáva injekčne, má úzke bezpečnostné rozmedzie. To viedlo k tomu, že výbor CVMP v roku 2005 obmedzil používanie lieku Micotil na ovce s hmotnosťou vyššou ako 15 kg a vydal podmienku, že liek má podávať len veterinárny chirurg (konanie o postúpenej veci podľa článku 35 smernice 2001/82/ES pre liek

Micotil 300 (EMA/V/A/010)). Zdá sa, že toto obmedzenie pre ovce sa ťažko zlučuje s povolením pre králiky, ktoré majú hmotnosť nižšiu ako 5 kg (králiky sa zvyčajne porážajú, keď majú hmotnosť asi 2,5 kg). Dávkovanie je 10 mg tilmikozínu na kg telesnej hmotnosti, čo zodpovedá 1 ml lieku na 30 kg telesnej hmotnosti. Samica králika s telesnou hmotnosťou 5 kg by potrebovala dávku 0,1 ml lieku a rastúci králik by potreboval objem asi 0,05 ml. Pri takomto malom množstve lieku je pravdepodobné predávkovanie.

Po posúdení uvedených údajov a závažných výhrad, ktoré vyslovil výbor CVMP v súvislosti s používaním lieku u cieľového druhu králiky, držiteľia povolenia na uvedenie na trh súhlasili s odstránením všetkých odkazov na králiky z informácií o výrobku.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Početné štúdie preukázali, že dávka tilmikozínu 10 mg/kg telesnej hmotnosti je účinná pri respiračnom ochorení zapríčinenom mikroorganizmami *M. haemolytica* a *P. multocida* u hovädzieho dobytká a oviec.

Keďže hodnoty MIC pre mikroorganizmus *M. haemolytica* mali za posledné desaťročie tendenciu zvyšovať sa, údaje MIC₉₀ získané z nedávno izolovaných európskych kmeňov majú byť zahrnuté do súhrnu charakteristických vlastností lieku, časti 5.1 Farmakodynamické vlastnosti.

Dostupné údaje preukázali, že tilmikozín je účinný v navrhutej dávke 10 mg tilmikozínu/kg telesnej hmotnosti proti medziprstovej nekrobacilóze u hovädzieho dobytká a proti hnilobe na nohách u oviec.

Štúdie preukázali, že tilmikozín v dávke 10 mg tilmikozínu/kg telesnej hmotnosti je účinný proti akútnej mastitíde u oviec zapríčinennej mikroorganizmami *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*, aj keď uzdravenie nebolo bakteriologicky stanovené. Neprítomnosť bakteriologického dôkazu uzdravenia v klinickej štúdii má byť uvedená v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh.

Pokiaľ ide o závažné výhrady, ktoré vyslovil výbor CVMP v súvislosti s používaním lieku u cieľového druhu králiky, a časť vety „ako pomoc pri kontrole enzootických abortov u oviec zapríčinených mikroorganizmom *Chlamydia psittaci*“, držiteľia povolenia na uvedenie na trh súhlasili s vypustením všetkých odkazov na králiky a enzootické aborty u oviec z informácií o výrobku.

Pokiaľ ide o ochranné lehoty pre hovädzí dobytok a ovce, môže vzniknúť výhrada, že ak sa liek podáva zvieratú počas obdobia státia nasucho, rezíduá môžu byť naďalej prítomné v mlieku niekoľko dní po vrhu. V súhrne charakteristických vlastností lieku má byť preto do časti 4.11 Ochranná lehota (Ochranné lehoty) pridané toto upozornenie: (i) „Ak sa liek podáva kravám počas obdobia státia nasucho (v súlade s časťou 4.7 súhrnu charakteristických vlastností lieku), mlieko sa nemá používať na ľudskú spotrebu po dobu 36 dní po otelení“ a (ii) „Ak sa liek podáva ovciam počas obdobia státia nasucho (v súlade s časťou 4.7 súhrnu charakteristických vlastností lieku), mlieko sa nemá používať na ľudskú spotrebu po dobu 18 dní po pôrode“.

Celkový pomer prínosu a rizika pre liek na použitie u hovädzieho dobytká a oviec sa považoval za pozitívny za predpokladu uvedenia odporúčaných zmien v informáciách o výrobku (pozri prílohu III).

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomných informáciách pre používateľa

Keďže

- výbor CVMP vzal do úvahy, že dôvodom postúpenia veci je harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa,
- výbor CVMP preskúmal súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľa, ktoré navrhli držitelia povolenia na uvedenie na trh a zohľadnil všetky predložené údaje,

výbor CVMP odporučil zmenu a doplnenie v povoleniach na uvedenie na trh, pričom príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa pre liek Micotil 300 Injectie a súvisiace názvy (pozri prílohu I) sú uvedené v prílohe III.

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Vyplní každá krajina.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje:

Účinná látka:

Tilmicozín 300 mg

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľový druh

Dobytok a ovce

4.2 Indikácie pre použitie so špecifikovaním cieľového druhu

Dobytok

Liečba bovinného respiračného ochorenia súvisiaceho s *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Liečba medziprstovej nekrobacilózy.

Ovce

Liečba infekcií respiračných ciest spôsobených *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Liečba ochorenia foot rot u oviec spôsobeného *Dichelobacter nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*.

Liečba akútnej ovčej mastitídy spôsobenej *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Kontraindikácie

Nepodávajúť intravenózne.

Nepodávajúť intramuskulárne.

Nepodávajúť jahňatám s hmotnosťou nižšou ako 15 kg.

Nepodávajúť primátom.

Nepodávajúť ošípaným.

Nepodávajúť koňom a oslom.

Nepodávajúť kozám.

Nepoužívajte v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú pomocnú látku.

4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Ovce

Klinické skúšania nepreukázali bakteriologickú liečbu u oviec s akútnou mastitídou spôsobenou *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*.

Nepodávajte jahňatám s hmotnosťou nižšou ako 15 kg, aby nedošlo k hroziacej toxicite z predávkovania.

Aby sa zabránilo predávkovaniu, je dôležité presne odvážiť jahňatá. Presnejšie dávkovanie dosiahnete použitím 2 ml alebo menšej injekčnej striekačky.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Pri použití lieku je potrebné zvážiť oficiálne, národné a regionálne antimikrobiálne predpisy.

Aby sa zabránilo náhodnému samopodaniu injekcie, nepoužívajte zariadenie s automatickým podávaním injekcií.

Nakoľko je to možné, používanie lieku by malo vychádzať z testu na citlivosť.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Bezpečnostné varovania pre používateľa:

**INJEKČNÉ PODANIE TILMICOZÍNU ČLOVEKU MÔŽE BYŤ FATÁLNE – BUĎTE
MAXIMÁLNE OPATRNÍ, ABY SA ZABRÁNILO NÁHODNÉMU SAMOPODANIU
INJEKCIE, A PRESNE DODRŽIAVAJTE NIŽŠIE UVEDENÉ POKYNY PRE
PODÁVANIE A USMERNENIA**

- Tento liek môže podávať iba veterinárny lekár.
- Nikdy nemajte injekčnú striekačku naplnenú liekom „*názov lieku (vyplní každá krajina)*“ spolu s nasadenou ihlou. Ihla sa môže nasadiť na injekčnú striekačku, až keď sa naplní striekačka alebo sa liek injekčne podáva. V ostatných prípadoch injekčnú striekačku a ihlu nikdy nemajte spolu na jednom mieste.
- Nepoužívajte zariadenie s automatickým podávaním injekcií.
- Zvieratá udržiavajte v úplnom pokoji vrátane tých, ktoré sú v blízkosti.
- Pri používaní lieku „*názov lieku (vyplní každá krajina)*“ nepracujte sám/sama.
- V prípade náhodného samopodania injekcie OKAMŽITE VYHLADAJTE LEKÁRSKU POMOC a zoberte si so sebou injekčnú liekovku alebo príbalový leták. Na miesto vpichu si priložte studený zábal (nie priamo ľad).

Ďalšie bezpečnostné varovania pre používateľa:

- Zabráňte kontaktu s kožou a očami. V prípade zasiahnutia liekom si okamžite opláchnite kožu alebo oči vodou.
- Pri kontakte s kožou môže dôjsť k precitlivenosti. Po použití si umyte ruky.

POZNÁMKA PRE LEKÁRA

INJEKČNÉ PODANIE TILMICOZÍNU ČLOVEKU SÚVISÍ S ÚMRTÍM.

Kardiovaskulárny systém je cieľom toxicity, ktorú môžu vyvolať blokáda vápnikového kanála. Podanie chloridu vápenatého intravenózne sa môže zväziť iba v prípade potvrdeného vystavenia tilmicozínu.

V štúdiách na psoch tilmicozín vyvolal inotropný účinok s následnou tachykardiou a zníženie systémového krvného tlaku a tlaku arteriálneho pulzu.

NEPODÁVAJTE ADRENALÍN ANI BETA-ADRENERGNE ANTAGONISTY, NAPRÍKLAD PROPRANOLOL.

U ošípaných sa smrtiaci účinok vyvolaný tilmicozínom zosilňuje adrenalinom.

U psov liečba intravenózne podaným chloridom vápenatým preukázala pozitívny účinok na inotropný stav ľavej komory a určité zlepšenia cievneho krvného tlaku a tachykardie.

Predklinické údaje a jedná klinická správa naznačujú, že infúzne podaný chlorid vápenatý môže pomôcť zvrátiť tilmicozínom vyvolané zmeny v krvnom tlaku a srdcovej frekvencii u ľudí.

Podanie dobutamínu je takisto potrebné zvážiť pre jeho pozitívne inotropné účinky, hoci nemá vplyv na tachykardiou.

Keďže tilmicozín pretrváva v tkanivách niekoľko dní, je potrebné dôkladne monitorovať kardiovaskulárny systém a podať podpornú liečbu.

Lekárom, ktorí liečia pacientov vystavených tejto zlúčenine, sa odporúča prekonzultovať klinickú starostlivosť s národným úradom pre informácie o jedoch prostredníctvom: ... **uvedie sa príslušné národné číslo (vyplní každá krajina)**

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Príležitostne sa v mieste vpichu môže vyskytnúť mäkký rozptýlený opuch, ktorý však vymizne v priebehu piatich až ôsmich dní. V zriedkavých prípadoch boli pozorované poloha v ľahu, nekoordinovanosť a kŕče.

Úmrtia dobytka boli pozorované po podaní jednej intravenózne dávky 5 mg/kg telesnej hmotnosti, a po podaní podkožnej injekcie 150 mg/kg telesnej hmotnosti v 72-hodinových intervaloch. U ošípaných, intramuskulárne podanie injekcie 20 mg/kg telesnej hmotnosti spôsobilo smrť. U oviec, jedno intravenózne podanie injekcie 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti spôsobilo smrť.

4.7 Použitie počas gravidity, laktácie alebo znášky

Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola potvrdená počas gravidity .

Používajte iba podľa hodnotenia prínosov/rizík zodpovedným veterinárnym lekárom.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

U niektorých druhov bola pozorovaná interakcia medzi makrolidami a ionofórami.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Len na podkožné injekčné podávanie.

Používajte 10 mg tilmicozínu na kilogram telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 1 ml lieku „*názov lieku (vyplní každá krajina)*“ na 30 kg telesnej hmotnosti).

Dobytok:

Spôsob podávania:

Stiahnite požadovanú dávku z injekčnej liekovky, striekačku oddel'te od ihly, pričom ihlu ponechajte v injekčnej liekovke. V prípade liečby viacerých zvierat ihlu ponechajte v injekčnej liekovke kvôli odobratiu ďalších dávok. Zviera stabilizujte a do miesta podania injekcie zaveďte podkožne novú ihlu, najlepšie do kožného záhybu nad hrudným košom za ramenom. Injekčnú striekačku nasad'te na ihlu a vstreknite do spodku kožného záhybu. V jednom mieste vpichu podajte najviac 20 ml.

Ovce:**Spôsob podávania:**

Aby sa zabránilo predávkovaniu, je dôležité presne odvážiť jahňatá. Presnejšie dávkovanie dosiahnete použitím 2 ml alebo menšej injekčnej striekačky.

Stiahnite požadovanú dávku z injekčnej liekovky, striekačku oddeľte od ihly, pričom ihlu ponechajte v injekčnej liekovke. Ovcu stabilizujte, pričom sa o ňu oprite, a do miesta podania injekcie zaveďte podkožne novú ihlu, najlepšie do kožného záhybu nad hrudným košom za ramenom. Injekčnú striekačku nasadzte na ihlu a vstreknite do spodku kožného záhybu. V jednom mieste vpichu podajte najviac 2 ml.

Ak do 48 hodín nezaznamenáte žiadne zlepšenie, treba potvrdiť diagnózu.

Zabráňte kontaminácii injekčnej liekovky počas používania. Liekovku skontroluje zrakom, či sa v nej nenachádzajú cudzie častice a/alebo či nemá abnormálny fyzický vzhľad. Ak sa v nej nachádzajú cudzie častice a/alebo má abnormálny fyzický vzhľad, injekčnú liekovku znehodnoťte.

1. 4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá) ak sú potrebné**2.**

U dobytku podkožná injekcia 10, 30 a 50 mg/kg telesnej hmotnosti opakovane podaná trikrát v intervale 72 hodín nespôsobila smrť. V mieste podania injekcie sa podľa očakávaní vyskytol edém. Jediná lézia pozorovaná pri pitve bola nekróza myokardu v skupine liečenej 50 mg/kg telesnej hmotnosti.

Dávky 150 mg/kg telesnej hmotnosti podané podkožne v 72-hodinovom intervale spôsobili smrť. V mieste podania injekcie bol pozorovaný edém a jediná lézia zistená pri pitve bola mierna nekróza myokardu. Ostatné pozorované príznaky boli: ťažkosti s pohybovaním sa, znížená chuť do jedla a tachykardia.

U oviec jedna injekcia (približne 30 mg/kg telesnej hmotnosti) môže spôsobiť mierne zvýšenie frekvencie dýchania. Vyššie dávky (150 mg/kg telesnej hmotnosti) spôsobili ataxiu, letargiu a neschopnosť zdvihnúť hlavu.

Jedno intravenózne podanie injekcie 5 mg/kg telesnej hmotnosti u dobytku a 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti u oviec spôsobilo smrť.

4.11 Ochranná (-é) lehota (-y)**Dobytok:**

Mäso a vnútornosti: 70 dní

Mlieko: 36 dní

Ak sa liek podáva kravám počas suchého obdobia alebo gravidným jaloviciam (podľa vyššie uvedenej časti 4.7), mlieko sa nesmie používať na konzumáciu u ľudí po dobu 36 dní od otelenia.

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 42 dní

Mlieko: 18 dní

Ak sa liek podáva ovciam počas suchého obdobia alebo gravidným ovciam (podľa vyššie uvedenej časti 4.7), mlieko sa nesmie používať na konzumáciu u ľudí po dobu 18 dní od vrhnutia jahniat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, makrolidy.
Kód ATCvet: QJ01FA91

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Tilmicozín je predovšetkým baktericídne polosyntetické antibiotikum patriace medzi makrolidy. Predpokladá sa, že účinkuje na syntézu bielkovín. Má bakteriostatický účinok, ale pri vysokých koncentráciách môže byť baktericídny. Tento antibakteriálny účinok je zameraný prevažne proti gram-pozitívnemu mikroorganizmu s účinkom proti niektorým gram-negatívnym mikroorganizmom a mykoplazme bovinneho a ovčieho pôvodu. Jeho účinok sa konkrétne preukázal proti nasledovným mikroorganizmom:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, a *mykoplazma* bovinneho a ovčieho pôvodu.

Minimálne inhibičné koncentrácie merané u nedávno (2009–2012) izolovaných európskych poľných plemien vyplývali z bovinneho respiračného ochorenia.

| Druhy baktérií | Rozsah MIC (µg/ml) | 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 |

Inštitúcia pre klinické a laboratórne normy (CLSI) stanovila interpretačné kritéria pre tilmicozín proti *M. haemolytica* bovinneho pôvodu a špecificky pre bovinne respiračné ochorenie, ktorými sú ≤8 µg/ml = citlivé, 16 µg/ml = stredne citlivé a ≥ 32 µg/ml = rezistentné. CLSI v súčasnej dobe nemá žiadne interpretačné kritéria pre *P. multocida* bovinneho pôvodu, avšak má interpretačné kritéria pre *P. multocida* prasacieho pôvodu, špecificky pre prasacie respiračné ochorenie, ktorými sú ≤16 µg/ml = citlivé a ≥ 32 µg/ml = rezistentné.

Vedecké dôkazy naznačujú, že makrolidy účinkujú synergicky s hostiteľským imunitným systémom. Zdá sa, že makrolidy zvyšujú usmrcovanie baktérií fagocytmi.

Po perorálnom alebo parenterálnom podaní tilmicozínu hlavným cieľovým orgánom toxicity je srdce. Primárnymi účinkami na srdce sú zvýšenie srdcovej frekvencie (tachykardia) a znížená kontraktilita (negatívna inotropia). Kardiovaskulárna toxicita môže byť následkom blokády vápnikového kanála.

U psov preukázala liečba CaCl₂ pozitívny účinok na inotropný stav ľavej komory po podaní tilmicozínu a určité zmeny v cievnom krvnom tlaku a srdcovej frekvencie.

Dobutamín čiastočne kompenzoval negatívne inotropné účinky vyvolané tilmicozínom u psov. Beta-adrenergné antagonisty, napr. propranolol, zhoršili negatívnu inotropiu tilmicozínu u psov.

U ošípaných, intramuskulárna injekcia 10 mg tilmicozínu/kg telesnej hmotnosti spôsobila zvýšené dýchanie, vracanie a kŕče; 20 mg/kg telesnej hmotnosti spôsobilo smrť u 3 zo 4 ošípaných a 30 mg/kg telesnej hmotnosti spôsobilo smrť u všetkých 4 skúmaných ošípaných. Intravenózna injekcia 4,5 až 5,6 mg tilmicozínu/kg telesnej hmotnosti, po ktorej bola podaná intravenózna injekcia 1 ml epinefrínu (1/1000) 2- až 6-krát, spôsobila smrť u všetkých 6 liečených ošípaných. Všetky ošípané, ktorým bolo podané 4,5 až 5,6 mg tilmicozínu/kg telesnej hmotnosti intravenózne bez epinefrínu, prežili. Tieto výsledky naznačujú, že intravenózne podaný epinefrín môže byť kontraindikovaný.

Bola pozorovaná skrížená rezistencia medzi tilmicozínom a inými makrolidmi a linkomycínom.

5.2 Farmakokinetické údaje

Absorpcia: Bolo vykonaných niekoľko štúdií. Výsledky ukazujú, že hlavnými parametrami pri podávaní podľa odporúčaní teľatám a ovciam podkožnou injekciou v dorzolaterálnej oblasti hrudníka sú:

| | Veľkosť dávky | T _{max} | C _{max} |
|---|--|----------------------|--------------------------|
| Dobytok: Novorodené teľatá Kŕmený dobytok | 10 mg/kg telesnej hmotnosti 10 mg/kg telesnej hmotnosti | 1 hodina 1 hodina | 1,55 µg/ml 0,97 µg/ml |
| Ovce 40 kg zvieratá 28–50 kg zvieratá | 10 mg/kg telesnej hmotnosti 10 mg/kg telesnej hmotnosti | 8-hodín 8-hodín | 0,44 µg/ml 1,18 µg/ml |

Distribúcia: Po podkožnom injekčnom podaní sa tilmicozín distribuuje do celého tela, ale vysoké hladiny sa nachádzajú najmä v pľúcach.

Biotransformácia: Tvorí sa niekoľko metabolitov, prevládajúcim je podľa zistení T1 (N-demetyl tilmicozín). Avšak prevažná časť tilmicozínu sa vylučuje nezmenená.

Eliminácia: Po podkožnom injekčnom podaní sa tilmicozín vylučuje predovšetkým žľou do fekálií, ale malá časť sa vylučuje močom. Polčas po podkožnom injekčnom podaní dobytka je 2–3 dni.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Propylénglykol
Kyselina fosforečná (na úpravu pH)
Voda na injekčné podávanie

6.2 Inkompatibility

Z dôvodu chýbania štúdií na kompatibilitu sa tento veterinárny liek nesmie miešať s ďalšími veterinárnymi liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v pôvodnom obale: 2 roky
Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného balenia: 28 dní

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Chráňte pred priamym slnečným svetlom.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

25 ml, 50 ml, 100 ml alebo 250 ml oranžovožlté sklenené injekčné liekovky (typ I a typ II) uzavreté gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom. Každá injekčná liekovka je zabalená do škatule.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s platnými predpismi.

Veterinárny liek sa nesmie vyhadzovať do kanalizácie ani do odvodňovacích systémov.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vyplní každá krajina.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(-A)

Vyplní každá krajina.

9. DÁTUM PRVÉHO ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII ALEBO DÁTUM PREDĹŽENIA PLATNOSTI ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vyplní každá krajina.

10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Vyplní každá krajina.

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Vyplní každá krajina.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Kartónová škatuľa

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Vyplní každá krajina.

2. ZLOŽENIE: ÚČINNÉ LÁTKY A POMOCNÉ LÁTKY

Tilmicozín 300 mg/ml

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

4. VEĽKOSŤ BALENIA

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. CIEĽOVÝ DRUH

Dobytok a ovce

6. INDIKÁCIA (INDIKÁCIE)

Dobytok

Liečba bovinného respiračného ochorenia súvisiaceho s *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Liečba medziprstovej nekrobacilózy.

Ovce

Liečba infekcií respiračných ciest spôsobených *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Liečba ochorenia foot rot u oviec spôsobeného *Dichelobacter nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*.

Liečba akútnej ovčej mastitídy spôsobenej *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*.

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

LEN NA PODKOŽNÉ INJEKČNÉ PODÁVANIE.

Pred použitím si prečítajte skladacie označenie alebo písomnú informáciu pre používateľov.

Pri použití lieku je potrebné zvážiť oficiálne, národné a regionálne antimikrobiálne predpisy.

Aby sa zabránilo náhodnému samopodaniu injekcie, nepoužívajte zariadenie s automatickým podávaním injekcií.

Používanie lieku by malo vychádzať z testu na citlivosť.

Zabráňte kontaminácii injekčnej liekovky počas používania. Liekovku skontroluje zrakom, či sa v nej nenachádzajú cudzie častice a/alebo či nemá abnormálny fyzický vzhľad. Ak sa v nej nachádzajú cudzie častice a/alebo má abnormálny fyzický vzhľad, injekčnú liekovku znehodnoťte.

Používajte 10 mg tilmicozínu na kilogram telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 1 ml lieku „*názov lieku (vyplní každá krajina)*“ na 30 kg telesnej hmotnosti).

Nepodávajte jahňatám s hmotnosťou nižšou ako 15 kg, aby nedošlo k hroziacej toxicite z predávkovania.

Aby sa zabránilo predávkovaniu, je dôležité presne odvážiť jahňatá. Presnejšie dávkovanie dosiahnete použitím 2 ml alebo menšej injekčnej striekačky.

Ak do 48 hodín nezaznamenáte žiadne zlepšenie, treba potvrdiť diagnózu.

8. OCHRANNÁ LEHOTA

Dobytok:

Mäso a vnútornosti: 70 dní

Mlieko: 36 dní

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 42 dní

Mlieko: 18 dní

9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

Nepodávajte intravenózne. Pri intravenóznom podaní injekcie dobytku a ovciam nastáva smrť.

Nepodávajte intramuskulárne.

Nepodávajte jahňatám s hmotnosťou nižšou ako 15 kg.

Nepodávajte koňom, somárom, ošípaným, kozám a primátom. Pri podaní injekcie kozám a ošípaným nastáva smrť.

Nepoužívajte v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú pomocnú látku.

Bezpečnostné varovania pre používateľa

INJEKČNÉ PODANIE TILMICOZÍNU ČLOVEKU MÔŽE BYŤ FATÁLNE – BUĎTE MAXIMÁLNE OPATRNÍ, ABY SA ZABRÁNILO NÁHODNÉMU SAMOPODANIU INJEKČIE, A PRESNE DODRŽIAVAJTE NIŽŠIE UVEDENÉ POKYNY PRE PODÁVANIE A USMERNENIA

- Tento liek môže podávať iba veterinárny lekár.
- Nikdy nemajte injekčnú striekačku naplnenú liekom „*názov lieku (vyplní každá krajina)*“ spolu s nasadenou ihlou. Ihla sa môže nasadiť na injekčnú striekačku, až keď sa naplní striekačka alebo sa liek injekčne podáva. V ostatných prípadoch injekčnú striekačku a ihlu nikdy nemajte spolu na jednom mieste.
- Nepoužívajte zariadenie s automatickým podávaním injekcií.
- Zvieratá udržiavajte v úplnom pokoji vrátane tých, ktoré sú v blízkosti.
- Pri používaní lieku „*názov lieku (vyplní každá krajina)*“ nepracujte sám/sama.
- V prípade náhodného samopodania injekcie OKAMŽITE VYHLADAJTE LEKÁRSKU POMOC a zoberte si so sebou injekčnú liekovku alebo príbalový leták. Na miesto vpichu si priložte studený zábal (nie priamo ľad).

POZNÁMKA PRE LEKÁRA: prečítajte si podrobné informácie na vnútornom označení alebo v písomnej informácii pre používateľa.

Ďalšie bezpečnostné varovania pre používateľa:

- Zabráňte kontaktu s kožou a očami. V prípade zasiahnutia liekom si okamžite opláchnite kožu alebo oči vodou.
- Pri kontakte s kožou môže dôjsť k precitlivenosti. Po použití si umyte ruky.

10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Spotrebujte do 28 dní od otvorenia.

11. OSOBNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Chráňte pred priamym slnečným svetlom.

12. OSOBNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s platnými predpismi.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, AK SA UPLATŇUJÚ

Len pre zvieratá.

Vydáva sa len na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vyplní každá krajina

16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(-A)

Vyplní každá krajina

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Sklenená injekčná liekovka – základné označenie (informácie na skladacom označení sú rovnaké ako informácie v písomnej informácii pre používateľov)

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Vyplní každá krajina.

2. ZLOŽENIE: ÚČINNÉ LÁTKY A POMOCNÉ LÁTKY

Tilmicozín 300 mg/ml

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

4. VEĽKOSŤ BALENIA

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. CIEĽOVÝ DRUH

Dobytok a ovce

6. INDIKÁCIA (INDIKÁCIE)

Dobytok

Liečba bovinného respiračného ochorenia súvisiaceho s *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Liečba medziprstovej nekrobacilózy.

Ovce

Liečba infekcií respiračných ciest spôsobených *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Liečba ochorenia foot rot u oviec spôsobeného *Dichelobacter nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*.

Liečba akútnej ovčej mastitídy spôsobenej *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*.

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

LEN NA PODKOŽNÉ INJEKČNÉ PODÁVANIE.

Pred použitím si prečítajte skladacie označenie alebo písomnú informáciu pre používateľov.

8. OCHRANNÁ LEHOTA

Podrobné informácie si prečítajte na skladacom označení alebo v písomnej informácii pre používateľov.

9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

Bezpečnostné varovania pre používateľa

**INJEKČNÉ PODANIE TILMICOZÍNU ČLOVEKU MÔŽE BYŤ FATÁLNE – BUĎTE
MAXIMÁLNE OPATRNÍ, ABY SA ZABRÁNILO NÁHODNÉMU SAMOPODANIU
INJEKČIE, A PRESNE DODRŽIAVAJTE NIŽŠIE UVEDENÉ POKYNY PRE
PODÁVANIE A USMERNENIA**

- Tento liek môže podávať iba veterinárny lekár.
- Nikdy nemajte injekčnú striekačku naplnenú liekom „*názov lieku (vyplní každá krajina)*“ spolu s nasadenou ihlou. Ihla sa môže nasadiť na injekčnú striekačku, až keď sa naplní striekačka alebo sa liek injekčne podáva. V ostatných prípadoch injekčnú striekačku a ihlu nikdy nemajte spolu na jednom mieste.
- Nepoužívajte zariadenie s automatickým podávaním injekcií.
- Zvieratá udržiavajte v úplnom pokoji vrátane tých, ktoré sú v blízkosti.
- Pri používaní lieku „*názov lieku (vyplní každá krajina)*“ nepracujte sám/sama.
- V prípade náhodného samopodania injekcie OKAMŽITE VYHLADAJTE LEKÁRSKU POMOC a zoberte si so sebou injekčnú liekovku alebo príbalový leták. Na miesto vpichu si priložte studený zábal (nie priamo ľad).

POZNÁMKA PRE LEKÁRA: prečítajte si podrobné informácie na vnútornom označení alebo v písomnej informácii pre používateľa.

10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Spotrebujte do 28 dní od otvorenia.
Dátum znehodnotenia.....

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Chráňte pred priamym slnečným svetlom.

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s platnými predpismi.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, AK SA UPLATŇUJÚ

Len pre zvieratá.
Vydáva sa len na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vyplní každá krajina.

16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Vyplní každá krajina.

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Názov lieku (vyplní každá krajina)

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Vyplní každá krajina

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

Vyplní každá krajina

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Vyplní každá krajina

3. ZLOŽENIE: ÚČINNÁ LÁTKA (LÁTKY) A INÉ ZLOŽKY

Tilmicozín 300 mg/ml

4. INDIKÁCIA(-E)

Dobytok

Liečba bovinného respiračného ochorenia súvisiaceho s *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Liečba medziprstovej nekrobacilózy.

Ovce

Liečba infekcií respiračných ciest spôsobených *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida*.

Liečba ochorenia foot rot u oviec spôsobeného *Dichelobacter nodosus* a *Fusobacterium necrophorum*.

Liečba akútnej ovčej mastitídy spôsobenej *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*.

5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepodávajúť intravenózne.

Nepodávajúť intramuskulárne.

Nepodávajúť jahňatám s hmotnosťou nižšou ako 15 kg.

Nepodávajúť primátom.

Nepodávajúť ošípaným.

Nepodávajúť koňom a oslom.

Nepodávajúť kozám.

Nepoužívajte v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú pomocnú látku.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Príležitostne sa v mieste vpichu môže vyskytnúť mäkký rozptýlený opuch, ktorý však vymizne v priebehu piatich až ôsmich dní. V zriedkavých prípadoch boli pozorované poloha v ľahu, nekoordinovanosť a kŕče.

Úmrtia dobytka boli pozorované po podaní jednej intravenózne dávky 5 mg/kg telesnej hmotnosti, a po podaní podkožnej injekcie 150 mg/kg telesnej hmotnosti v 72-hodinových intervaloch. U ošípaných, intramuskulárne podanie injekcie 20 mg/kg telesnej hmotnosti spôsobilo smrť. U oviec, jedno intravenózne podanie injekcie 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti spôsobilo smrť.

Ak zistíte akékoľvek vážne účinky alebo iné vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, informujte vášho veterinárneho lekára.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Dobytok a ovce.

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA (-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

LEN NA PODKOŽNÉ INJEKČNÉ PODÁVANIE.

Používajte 10 mg tilmicozínu na kilogram telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 1 ml lieku „*názov lieku*“ (vyplní každá krajina)“ na 30 kg telesnej hmotnosti).

Dobytok:

Spôsob podávania:

Stiahnite požadovanú dávku z injekčnej liekovky, striekačku oddel'te od ihly, pričom ihlu ponechajte v injekčnej liekovke. V prípade liečby viacerých zvierat ihlu ponechajte v injekčnej liekovke kvôli ďalším dávkam. Zvieru stabilizujte a do miesta podania injekcie zaveďte podkožne novú ihlu, najlepšie do kožného záhybu nad hrudným košom za ramenom. Injekčnú striekačku nasad'te na ihlu a vstreknite do spodku kožného záhybu. V jednom mieste vpichu podajte najviac 20 ml.

Ovce:

Spôsob podávania:

Aby sa zabránilo predávkovaniu, je dôležité presne odvážiť jahňatá. Presnejšie dávkovanie dosiahnete použitím 2 ml alebo menšej injekčnej striekačky.

Stiahnite požadovanú dávku z injekčnej liekovky, striekačku oddel'te od ihly, pričom ihlu ponechajte v injekčnej liekovke. Ovcu stabilizujte, pričom sa o ňu oprite, a do miesta podania injekcie zaveďte podkožne novú ihlu, najlepšie do kožného záhybu nad hrudným košom za ramenom. Injekčnú striekačku nasad'te na ihlu a vstreknite do spodku kožného záhybu. V jednom mieste vpichu podajte najviac 2 ml.

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Pri použití lieku je potrebné zväžiť oficiálne, národné a regionálne antimikrobiálne predpisy. Aby sa zabránilo náhodnému samopodaniu injekcie, nepoužívajte zariadenie s automatickým podávaním injekcií.

Používanie lieku by malo vychádzať z testu na citlivosť.

Ak do 48 hodín nezaznamenáte žiadne zlepšenie, treba potvrdiť diagnózu.

Zabráňte kontaminácii injekčnej liekovky počas používania. Nepoužívajte liek „*názov lieku (vyplní každá krajina)*“, ak spozorujete akékoľvek cudzie častice a/alebo abnormálny fyzický vzhľad.

10. OCHRANNÁ LEHOTA

Dobytok:

Mäso a vnútornosti: 70 dní

Mlieko: 36 dní

Ak sa liek podáva kravám počas suchého obdobia alebo gravidným jaloviciam, mlieko sa nesmie používať na konzumáciu u ľudí po dobu 36 dní od otelenia.

Ovce:

Mäso a vnútornosti: 42 dní

Mlieko: 18 dní

Ak sa liek podáva ovciam počas suchého obdobia alebo gravidným ovciam, mlieko sa nesmie používať na konzumáciu u ľudí po dobu 18 dní od vrhnutia jahniat.

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Chráňte pred priamym slnečným svetlom.

Nepoužívajte tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na označení za údajom EXP.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení obalu: 28 dní

Nepoužívajte liek „*názov lieku (vyplní každá krajina)*“, ak spozorujete akékoľvek cudzie častice a/alebo abnormálny fyzický vzhľad.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh:

Ovce

Klinické skúšania nepreukázali bakteriologickú liečbu u oviec s akútnou mastitídou spôsobenou *Staphylococcus aureus* a *Mycoplasma agalactiae*.

Nepodávajte jahňatám s hmotnosťou nižšou ako 15 kg, aby nedošlo k hroziacej toxicite z predávkovania.

Aby sa zabránilo predávkovaniu, je dôležité presne odvážiť jahňatá. Presnejšie dávkovanie dosiahnete použitím 2 ml alebo menšej injekčnej striekačky.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

Bezpečnostné varovania pre používateľa

INJEKČNÉ PODANIE TILMICOZÍNU ČLOVEKU MÔŽE BYŤ FATÁLNE – BUĎTE MAXIMÁLNE OPATRNÍ, ABY SA ZABRÁNILO NÁHODNÉMU SAMOPODANIU INJEKČIE, A PRESNE DODRŽIAVAJTE NIŽŠIE UVEDENÉ POKYNY PRE PODÁVANIE A USMERNENIA

- Tento liek môže podávať iba veterinárny lekár.
- Nikdy nemajte injekčnú striekačku naplnenú liekom „*názov lieku (vyplní každá krajina)*“ spolu s nasadenou ihlou. Ihla sa môže nasadiť na injekčnú striekačku, **až keď** sa naplní striekačka alebo sa liek injekčne podáva. V ostatných prípadoch injekčnú striekačku a ihlu nikdy nemajte spolu na jednom mieste.
- Nepoužívajte zariadenie s automatickým podávaním injekcií.
- Zvieratá udržiavajte v úplnom pokoji vrátane tých, ktoré sú v blízkosti.
- Pri používaní lieku „*názov lieku (vyplní každá krajina)*“ nepracujte sám/sama.
- V prípade náhodného samopodania injekcie OKAMŽITE VYHLÁDAJTE LEKÁRSKU POMOC a zoberte si so sebou injekčnú liekovku alebo príbalový leták. Na miesto vpichu si priložte studený zábal (nie priamo ľad).

Ďalšie bezpečnostné varovania pre používateľa:

- Zabráňte kontaktu s kožou a očami. V prípade zasiahnutia liekom si okamžite opláchnite kožu alebo oči vodou.
- Pri kontakte s kožou môže dôjsť k precitlivenosti. Po použití si umyte ruky.

POZNÁMKA PRE LEKÁRA

INJEKČNÉ PODANIE TILMICOZÍNU ČLOVEKU SÚVISÍ S ÚMRTÍM.

Kardiovaskulárny systém je cieľom toxicity, ktorú môžu vyvolať blokáda vápnikového kanála. Podanie chloridu vápenatého intravenózne sa môže zväziť iba v prípade potvrdeného vystavenia tilmicozínu.

V štúdiách na psoch tilmicozín vyvolal inotropný účinok s následnou tachykardiou a zníženie systémového krvného tlaku a tlaku arteriálneho pulzu.

NEPODÁVAJTE ADRENALÍN ANI BETA-ADRENERGÉ ANTAGONISTY, NAPRIKLAD PROPRANOLOL.

U ošípaných sa smrtiaci účinok vyvolaný tilmicozínom zosilňuje adrenalínom.

U psov liečba intravenózne podaným chloridom vápenatým preukázala pozitívny účinok na inotropný stav ľavej komory a určité zlepšenia cievneho krvného tlaku a tachykardie.

Predklinické údaje a jedná klinická správa naznačujú, že infúzne podaný chlorid vápenatý môže pomôcť zvrátiť tilmicozínom vyvolané zmeny v krvnom tlaku a srdcovej frekvencii u ľudí.

Podanie dobutamínu je takisto potrebné zväziť pre jeho pozitívne inotropné účinky, hoci nemá vplyv na tachykardiú.

Keďže tilmicozín pretrváva v tkanivách niekoľko dní, je potrebné dôkladne monitorovať kardiovaskulárny systém a podať podpornú liečbu.

Lekárom, ktorí liečia pacientov vystavených tejto zlúčenine, sa odporúča prekonzultovať klinickú starostlivosť s národným úradom pre informácie o jedoch prostredníctvom: ... **uvedie sa príslušné národné číslo (vyplní každá krajina)**

Gravidita:

Bezpečnosť veterinárneho lieku počas gravidity nebola stanovená.

Používajte iba podľa hodnotenia prínosov/rizík zodpovedným veterinárnym lekárom.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá):

U dobytku podkožná injekcia 10, 30 a 50 mg/kg telesnej hmotnosti opakovane podaná trikrát v intervale 72 hodín nespôsobila smrť. V mieste podania injekcie sa podľa očakávaní vyskytol edém. Jediná lézia pozorovaná pri pitve bola nekróza myokardu v skupine liečenej 50 mg/kg telesnej hmotnosti.

Dávky 150 mg/kg telesnej hmotnosti podané podkožne v 72-hodinovom intervale spôsobili smrť. V mieste podania injekcie bol pozorovaný edém a jediná lézia zistená pri pitve bola mierna nekróza myokardu. Ostatné pozorované príznaky boli: ťažkosti s pohybovaním sa, znížená chuť do jedla a tachykardia.

U oviec jedna injekcia (približne 30 mg/kg telesnej hmotnosti) môže spôsobiť mierne zvýšenie frekvencie dýchania. Vyššie dávky (150 mg/kg telesnej hmotnosti) spôsobili ataxiu, letargiu a neschopnosť zdvihnúť hlavu.

Jedno intravenózne podanie injekcie 5 mg/kg telesnej hmotnosti u dobytku a 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti u oviec spôsobilo smrť.

Inkompatibility

Pri absencii štúdií kompatibility sa tento veterinárny liek nesmie kombinovať s inými veterinárnymi liekmi.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Lieky sa nesmú likvidovať prostredníctvom odpadovej vody alebo odpadu v domácnostiach.

O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebujete, sa poraďte so svojím veterinárnym lekárom alebo lekárnikom. Tieto opatrenia by mali byť v súlade s ochranou životného prostredia.

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Vyplní každá krajina.

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

„*názov lieku (vyplní každá krajina)*“ je balený v 25 ml, 50 ml, 100 ml alebo 250 ml oranžovožltých sklenených injekčných liekôvkach (typ I a typ II) uzavretých gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom. Každá injekčná liekovka je zabalená do škatule. Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.