

Dodatek I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe in imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah

| Država članica EU/EGS | Imetnik dovoljenja za promet | Izmišljeno | ime | Jakost | Farmaceutska oblika | Živalska vrsta | Pot uporabe |
|------------------------------|-------------------------------------|-------------------|------------|---------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Avstrija | AVSTRIJA | | | | raztopina za injiciranje | govedo | subkutano injiciranje |
| Belgija | BELGIJA | | | | raztopina za injiciranje | govedo, ovce | subkutano injiciranje |
| Češka republika | AVSTRIJA | | | | raztopina za injiciranje | govedo | subkutano injiciranje |
| Nemčija | NEMČIJA | | | | raztopina za injiciranje | govedo | subkutano injiciranje |
| Francija | FRANCIJA | | | | raztopina za injiciranje | govedo | subkutano injiciranje |
| Grčija | AVSTRIJA | | | | raztopina za injiciranje | govedo, ovce | subkutano injiciranje |
| Španija | ŠPANIJA | | | | raztopina za injiciranje | govedo | subkutano injiciranje |
| Madžarska | AVSTRIJA | | | | raztopina za injiciranje | govedo | subkutano injiciranje |

| Država članica EU/EGS | Imetnik dovoljenja za promet | Izmišljeno | ime | Jakost | Farmaceutska oblika | Živalska vrsta | Pot uporabe |
|------------------------------|-------------------------------------|-------------------|------------|---------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Irska | ZDRUŽENO KRALJESTVO | | | | raztopina za injiciranje | govedo, ovce | subkutano injiciranje |
| Italija | ITALIJA | | | | raztopina za injiciranje | govedo, ovce, kunci | subkutano injiciranje |
| Nizozemska | NIZOZEMSKA | | | | raztopina za injiciranje | govedo, ovce | subkutano injiciranje |
| Portugalska | PORTUGALSKA | | | | raztopina za injiciranje | govedo | subkutano injiciranje |
| Združeno kraljestvo | ZDRUŽENO KRALJESTVO | | | | raztopina za injiciranje | govedo, ovce | subkutano injiciranje |

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Micotil 300 mg/ml Injectie in z njim povezanih imen (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Zdravilo Micotil 300 Injectie je raztopina za injiciranje, ki vsebuje tilmikozin, v jakosti 300 mg na ml. Tilmikozin je makrolidni antibiotik, sintetiziran iz tilozina. Protibakterijski spekter tilmikozina je podoben tilozinu, vendar ima povečano aktivnost proti bakterijama *Pasteurella multocida* in *Mannheimia haemolytica*. Zdravilo Micotil 300 Injectie in z njim povezana imena so zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so odobrena za uporabo pri ciljnih vrstah goveda, ovc in kuncev za zdravljenje različnih okužb, ki jih povzročajo mikroorganizmi, dovzetni na tilmikozin.

Dne 24. aprila 2012 je Nizozemska poslala obvestilo o napotitvi v skladu s členom 34(1) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila nazadnje spremenjena, odboru CVMP/Evropski agenciji za zdravila za zdravilo Micotil 300 mg/ml Injectie in z njim povezana imena. Nizozemska je sprožila napotitev zaradi različnih nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice EU, kar je povzročilo odstopanja v informacijah o zdravilu za zdravilo Micotil 300 mg/ml Injectie in z njim povezana imena.

Glavna področja razhajanja v obstoječih povzetkih glavnih značilnosti zdravila se nanašajo na:

- ciljne živalske vrste;
- indikacije;
- odmerjanje;
- karenco.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Govedo

In vitro mikrobiološki podatki za tilmikozin evropskih izolatov iz bolezni dihal pri govedu so bili predloženi za več obdobj (2002–2004; 2004–2006 in 2009–2013). Vrednosti MIK, izmerjene v teh izolatih, niso pokazale povišanja ravni MIK za bakterijo *Pasteurella multocida* (97 % izolatov je bilo dovzetnih na tilmikozin), zato iz predloženih podatkov ni mogoče opaziti nobenega trenda povečanja odpornosti za enega najpomembnejših patogenov za bolezni dihal pri govedu. Rahlo povečanje ravni MIK je bilo mogoče opaziti za izolate bakterije *Mannheimia haemolytica* v zadnjem desetletju, od katerih je bila večina izolatov (83 %) klinično dovzetna na tilmikozin. Podatke MIK₉₀ iz nedavno izoliranih evropskih sevov je treba vključiti v poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Številne študije na terenu, v katere je bilo vključeno naravno okuženo govedo različnih starosti s pljučnico in so bile izvedene pred več kot 20 leti, nakazujejo, da tilmikozin ni slabši do drugih pozitivnih kontrol, na primer dolgodelujočih antibiotikov ali kombinacij dveh antibiotikov. Bakteriologija brisov iz nosu in pljučnih tkiv v teh študijah je pokazala, da sta bakteriji *M. haemolytica* in *P. multocida* glavni vzrok pljučnice pri govedu.

Odbor je menil, da je predlagana indikacija „zdravljenja okužb dihalnih poti, ki jih povzročata bakteriji *M. haemolytica* in *P. multocida*“, zadostno utemeljena s podatki.

V zvezi z bakterijama *Haemophilus (Actinobacillus)* in *Mycoplasma* je Odbor menil, da podatki za utemeljitev teh dveh patogenov niso bili zadostni in imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se strinjali z umikom bakterij *Haemophilus (Actinobacillus)* in *Mycoplasma* iz indikacije za dihala pri govedu.

Predloženi niso bili nobeni podatki v podporo izrazu „nadzor“. Nadalje besedilo v predlagani indikaciji „... in drugi mikroorganizmi, občutljivi na tilmikozin“ ni v skladu s presojo CVMP glede makrolidov, linkozamidov in streptograminov (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ in z navodili CVMP v povzetku glavnih značilnosti zdravila za protimikrobna sredstva (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Na osnovi razpoložljivih podatkov je Odbor zato menil, da bi bila sprejemljiva in natančneje opisana indikacija za dihalo pri govedu pri priporočenem odmerku 10 mg/kg telesne mase naslednja: „Zdravljenje boleznih dihal pri govedu, povezanih z bakterijama *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*“.

V zvezi z zdravljenjem interdigitalne nekrobaciloze pri govedu so *in vitro* študije pokazale, da je mogoče vrednosti MIK ($MIK_{50} < 0,25-0,5 \mu\text{g/ml}$) večine sevov pomembnejših patogenov, ki povzročajo interdigitalno nekrobacilozo pri govedu, razen okužb z bakterijo *treponeme*, doseči v subkutani maščobi po enkratnem subkutanem injiciranju tilmikozina pri odmerku 10 mg/kg telesne mase.

V klinične študije so vključili naravno okuženo govedo z interdigitalno nekrobacilozo brez bakteriološke diagnostike. Priporočeni odmerek od 5 do 10 mg/kg telesne mase se zdi upravičen na osnovi razpoložljivih podatkov, vendar farmakokinetične študije skupaj z *in vitro* študijami MIK nakazujejo, da bi bilo za zdravljenje pomembnejših patogenov pri interdigitalni nekrobacilozi pri govedu bolj uporabiti odmerek 10 mg/kg telesne mase.

Na podlagi razpoložljivih podatkov je zato Odbor menil, da je indikacija „zdravljenje interdigitalne nekrobaciloze pri govedu“ sprejemljiva pri priporočenem odmerku 10 mg/kg telesne mase.

Podatki o izločanju ostankov so bili na voljo in so podpirali 70-dnevno karencu za goveje meso in organe po subkutanem injiciranju pri priporočenem odmerku 10 mg/kg telesne mase.

Podatki o izločanju ostankov so bili na voljo in so podpirali 36 dnevno karencu za kravje mleko po subkutanem injiciranju pri priporočenem odmerku 10 mg/kg telesne mase. Morda obstaja zadržek, da so lahko pri dajanju zdravila živali v presušitvi ostanki v mleku prisotni še več dni po kotitvi. Odbor je zato menil, da je treba v poglavje 4.11 Karencu v povzetku glavnih značilnosti zdravila dodati naslednji opozorilni stavek: „Če se zdravilo daje kravam v presušitvi (v skladu s poglavjem 4.7 povzetka glavnih značilnosti zdravila), mleka ni dovoljeno uporabiti za prehrano ljudi do 36 dni po otelitvi“.

Ovce

Študije tolerance so jasno pokazale, da je bilo subkutano injiciranje tilmikozina pri odmerku 20 mg/kg telesne mase pri ovcah (7–11 kg) toksično, kar je povzročilo smrt. Ovce s težo 40 kg so bile bolj odporne in so preživele subkutani odmerek 150 mg/kg telesne mase, vendar sta se pojavili ataksija in letargija. Odmerek 30 mg/kg telesne mase je povzročil povečano hitrost dihanja. Občasno (pri 1 od 12) so po subkutanem injiciranju tilmikozina zabeležili bolečinsko reakcijo.

Farmakokinetične študije kažejo, da lahko koncentracije tilmikozina v pljučih presežejo 2 $\mu\text{g/ml}$ za več kot 3 dni, kar je v skladu z *in vitro* študijami iz leta 1992 terapevtsko za bakterije *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (prej znano kot *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma ovipneumonia*. Med študijo umetne okužbe dihal z bakterijo *M. haemolytica* je enkratno subkutano injiciranje pri odmerku 10 mg/kg telesne mase povzročilo pomembno splošno izboljšanje v primerjavi s kontrolno skupino. V študijah z naravno okuženimi ovcami z diagnozo

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

okužbe z bakterijo *M. haemolytica* so zabeležili jasno znižanje telesne temperatur in stopnje dispneje ter izboljšanje rezultatov glede vedenja živali na 3. dan po enkratnem subkutanem injiciranju tilmikozina pri odmerku 10 mg/kg telesne mase. Med skupinami, ki so prejemale tilmikozin, in pozitivnimi kontrolami, ki so prejemale dolgodelujoče antibiotike, niso opazili nobene inferiornosti.

Odbor je menil, da je predlagana indikacija „zdravljenja okužb dihalnih poti, ki jih povzroča bakterija *M. haemolytica*“, zadostno utemeljena s podatki. V zvezi z bakterijo *P. multocida* je mogoče zaključiti, da mora na osnovi razpoložljivih podatkov za govedo ta patogen ostati v indikaciji.

V zvezi z bakterijama *Haemophilus (Actinobacillus)* in *Mycoplasma* je Odbor menil, da podatki za utemeljitev teh dveh patogenov niso zadostni in imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se strinjali z umikom bakterij *Haemophilus (Actinobacillus)* in *Mycoplasma* iz indikacije za dihala pri ovcah.

Predloženi niso bili nobeni podatki v podporo izrazu „nadzor“. Nadalje besedilo v predlagani indikaciji „... in drugi mikroorganizmi, občutljivi na tilmikozin“ ni v skladu s priporočili iz presoje CVMP glede makrolidov, linkozamidov in streptograminov (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ in z navodili CVMP v povzetku glavnih značilnosti zdravila za protimikrobna sredstva (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Na osnovi razpoložljivih podatkov je Odbor zato menil, da bi bila sprejemljiva indikacija za dihala pri ovcah pri priporočenem odmerku 10 mg/kg telesne mase naslednja: „Zdravljenje okužb dihalnih poti, ki jih povzročata bakteriji *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.“

V zvezi z zdravljenjem nalezljive šepavosti ovac, povezane z bakterijama *Dichelobacter nodosus* in *Fusobacterium necrophorum*, so *in vitro* študije pokazale, da vrednosti MIK (MIK₅₀ < 0,25–0,5 µg/ml) pri več bakterijah, ki povzročajo nalezljivo šepavost ovac, nakazujejo občutljivost na tilmikozin, vendar so bili nekateri sevi odporni. Farmakokinetični podatki so pokazali, da se je tilmikozin dobro porazdelil v koži ovac po subkutanem injiciranju pri odmerkih 5 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase. V klinični študiji na terenu, v katero so bili vključeni resni primeri, je zdravljenje s tilmikozinom pri odmerkih 5 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase povzročilo višji odstotek ozdravitve v primerjavi s pozitivno kontrolno skupino (amoksisilin 15 mg/kg telesne mase). Odstotek ponovitev bolezni je bil najnižji pri skupini, ki je prejemala tilmikozin v odmerku 10 mg/kg telesne mase, kar nakazuje, da je ta odmerek priporočljiv.

Na osnovi razpoložljivih podatkov je Odbor zato menil, da je indikacija „zdravljenja nalezljive šepavosti ovac, povezane z bakterijama *Dichelobacter nodosus* in *Fusobacterium necrophorum*“ sprejemljiva pri priporočenem odmerku 10 mg/kg telesne mase.

V zvezi z zdravljenjem akutnega mastitisa pri ovcah, povezanega s *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae*, se zdi, da sta patogena *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae* občutljiva na tilmikozin v skladu z izmerjenimi vrednostmi MIK (*S. aureus* MIC < 0,25–1 µg/ml, *M. agalactiae* MIC = 0,5 µg/ml). Pri mleku so izmerili koncentracijo tilmikozina 1,2 µg/ml na 3. dan, kar označuje koncentracije nad večino vrednosti MIK za patogene. Pri študiji z umetno okužbo z bakterijo *Staphylococcus aureus* je zdravljenje s tilmikozinom (10 mg/kg telesne mase kot enkratno subkutano injiciranje) pri ovcah povzročilo znatno manjšo smrtnost in več normalnih vimen na 10. dan, čeprav so bili vzorci mleka na 10. dan pri zdravljenih živalih še vedno bakteriološko pozitivni. V študiji na terenu, v katero so bile vključene ovce z mastitisom zaradi naravne okužbe z bakterijo *Mycoplasma agalactiae*, je enkratno subkutano injiciranje tilmikozina v odmerku 10 mg/kg telesne mase povzročilo znatno nižjo oceno mleka in celotno oceno vimena v primerjavi z dolgodelujočim oksitetra ciklinom. Na 10. dan je imel tilmikozin še vedno nižje ocene vimena, čeprav niso bile več pomembne. CVMP je zaključil, da je treba zaradi omejene

razpoložljivosti alternativnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini za to indikacijo in zaradi odsotnosti poročil o domnevnem pomanjkanju učinkovitosti indikacijo „za zdravljenje mastitisa pri ovcah, povezanega z bakterijama *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae*“ ohraniti, vendar spremeniti tako, da bolje odraža rezultate študije, in sicer „za zdravljenje akutnega mastitisa pri ovcah, povezanega z bakterijama *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae*“. Odsotnost prikaza bakteriološke ozdravitve v klinični študiji je treba navesti v poglavju 4.4 Posebna opozorila v povzetku glavnih značilnosti zdravila za vsako ciljno vrsto.

Indikacija „kot pomoč pri obvladovanju izbruhov enzooskega zvriganja ovac, ki ga povzroča bakterija *Chlamydia psittaci*“, je bila podprta samo s podatki pozitivnih kontrol. Zdi se, da je zdravljenje preventivno, kar ni v skladu z načeli preudarne uporabe antibiotikov. Glede na resne zadržke, ki jih je CVMP izrazil glede predlagane indikacije „kot pomoč pri obvladovanju izbruhov enzooskega zvriganja ovac, ki ga povzroča bakterija *Chlamydia psittaci*“, so se imetniki dovoljenj za promet z zdravilom strinjali z umikom vseh referenc na to indikacijo iz informacij o zdravilu.

Podatki o izločanju ostankov so bili na voljo in so podpirali 42 dnevno karencu za ovčje meso in organe po subkutanem injiciranju v priporočenem odmerku 10 mg/kg telesne mase.

Podatki o izločanju ostankov so bili na voljo in so podpirali 18 dnevno karencu za ovčje mleko po subkutanem injiciranju v priporočenem odmerku 10 mg/kg telesne mase. Morda obstaja zadržek, da so lahko pri dajanju zdravila živali v presušitvi ostanki v mleku prisotni še nekaj dni po kotitvi. Odbor je zato menil, da je treba v poglavje 4.11 Karencu v povzetku glavnih značilnosti zdravila dodati naslednji opozorilni stavek: „Če se zdravilo daje ovcam v presušitvi (v skladu s poglavjem 4.7 povzetka glavnih značilnosti zdravila), mleka ni dovoljeno uporabiti za prehrano ljudi do 18 dni po jagnjitvi“.

Kunci

V kliničnem preskušanju so izvedli zdravljenje bakterije Pasteurellosis z odmerkom 25 mg/kg telesne mase. Ker ni bilo predloženih nobenih študij za določitev odmerka pri kuncih, iz razpoložljivih podatkov ni mogoče zaključiti, da je mogoče bakterijo Pasteurellosis zdraviti s priporočenim odmerkom tilmikozina 10 mg/kg telesne mase. Bakterija *Bordetella bronchiseptica* ni bila izolirana v nobeni klinični ali predklinični študiji in s to bakterijo ni bila izvedena nobena študija *in vitro*. Bakterija *Staphylococcus aureus* ni bila izolirana v nobeni predklinični študiji ali v kliničnem preskušanju.

V drugem kliničnem preskušanju, v katerem so preučevali učinkovitost tilmikozina pri boleznih reprodukcije, niso zabeležili nobene inferiornosti v primerjavi s pozitivno kontrolo (penicilin, skupaj z aminoglikozidom), vendar ni bilo vključenih nobenih negativnih kontrol. Zato je težavno oceniti učinkovitost tilmikozina, saj ni bilo izvedenih nobenih bakterioloških diagnoz, tilmikozin in pozitivne kontrole pa so bili dani preventivno terapevtsko, pet dni pred kotitvijo.

Na splošno je mogoče zaključiti, da so podatki za utemeljitev predlaganih indikacij pri kuncih minimalni ali jih ni.

Nadalje meja varnosti zdravila ni v skladu z varno uporabo zdravila pri kunčjih vrstah zaradi zelo majhnega volumna za dajanje. Pri dajanju z injiciranjem ima tilmikozin nižjo mejo varnosti. Zaradi tega je CVMP leta 2005 omejil uporabo zdravila Micotil na ovce, težje od 15 kg, zdravilo pa lahko dajejo samo veterinarji (napotitveni postopek v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za zdravilo Micotil 300 (EMA/V/A/010)). Ta omejitev pri ovcah težko „soobstaja“ z dovoljenjem za kunce, ki so lažji od 5 kg (kunce se običajno zakolje pri približno 2,5 kg). Odmerjanje je 10 mg tilmikozina na kg telesne mase, kar ustreza 1 ml zdravila na 30 kg telesne mase. Za kunca s telesno maso 5 kg bi bil odmerek zdravila 0,1 ml, za kunca v rasti pa bi bil volumen približno 0,05 ml. Pri tako majhnih količinah zdravila je zelo verjetno preveliko odmerjanje.

Glede na oceno zgoraj omenjenih podatkov in resnih zadržkov, ki jih je CVMP izrazil glede uporabe zdravila pri ciljnih vrstah kuncev, so se imetniki dovoljenj za promet z zdravilom strinjali z umikom vseh referenc na kunce iz informacij o zdravilu.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

V številnih študijah so ugotovili, da je odmerek 10 mg tilmikozina/kg telesne mase učinkovit proti boleznim dihal zaradi bakterij *M. haemolytica* in *P. multocida* pri govedu in ovcah.

Ker so se vrednosti MIK za bakterijo *M. haemolytica* v zadnjem desetletju običajno višale, je treba v poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti v povzetku glavnih značilnosti zdravila vključiti podatek MIK₉₀ iz nedavno izoliranih evropskih sevov.

Razpoložljivi podatki so pokazali, da je tilmikozin učinkovit pri predlaganem odmerku 10 mg/kg telesne mase proti interdigitalni nekrobacilozi pri govedu in nalezljivi šepavosti ovac.

Študije so pokazale, da je tilmikozin pri odmerku 10 mg/kg telesne mase učinkovit proti akutnemu mastitisu pri ovcah, ki ga povzročata bakteriji *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae*, čeprav niso zabeležili nobene bakterijske ozdravitve. Odsotnost prikaza bakteriološke ozdravitve v klinični študiji mora biti navedena v poglavju 4.4 Posebna opozorila Povzetka glavnih značilnosti zdravila za vsako ciljno vrsto.

Glede na resne zadržke, ki jih je CVMP izrazil glede uporabe zdravila pri ciljnih vrstah kuncev in kot „pomoč pri obvladovanju izbruhov enzooskega zvirgavanja ovac, ki ga povzroča bakterija *Chlamydia psittaci*“, so se imetniki dovoljenj za promet z zdravilom strinjali z umikom vseh referenc na kunce in enzoosko zvirgavanje ovac iz informacij o zdravilu.

V zvezi s karencami pri govedu in ovcah morda obstaja zadržek, da so lahko pri dajanju zdravila živali v presušitvi ostanki v mleku prisotni še več dni po porodu. V poglavje 4.11 KARENCA v povzetku glavnih značilnosti zdravila je zato treba dodati naslednje opozorilne stavke: (i) „če se zdravilo daje kravam v presušitvi (v skladu s poglavjem 4.7 povzetka glavnih značilnosti zdravila), mleka ni dovoljeno uporabiti za prehrano ljudi do 36 dni po otelevitvi“ in (ii) „če se zdravilo daje ovcam v presušitvi (v skladu s poglavjem 4.7 povzetka glavnih značilnosti zdravila), mleka ni dovoljeno uporabiti za prehrano ljudi do 18 dni po jagnjitvi“.

Celotno razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo za uporabo pri govedu in ovcah je bilo ocenjeno kot ugodno pod pogojem, da se upoštevajo priporočene spremembe v informacijah o zdravilu (glejte Prilogo III).

Podlaga za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- CVMP je menil, da je bil namen napotitve uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- CVMP je pregledal povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki jih predlagajo imetniki dovoljenj za promet, in upošteval vse predložene podatke;

je odbor CHMP priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom, za katero so v Prilogi III za zdravilo Micotil 300 Injectie in povezana imena določeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo (glejte Prilogo I).

Dodatek III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Izpolni država članica.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje:

Zdravilna učinkovina:

tilmikozin 300 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

Bistra raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Govedo in ovce

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Govedo

Zdravljenje respiratorne bolezni goveda, povezane z bakterijama *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.

Zdravljenje interdigitalne nekrobaciloze.

Ovce

Zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročata bakteriji *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.

Zdravljenje pododermatitisa, ki ga povzročata bakteriji *Dichelobacter nodosus* in *Fusobacterium necrophorum*.

Zdravljenje akutnega mastitisa pri ovcah, ki ga povzročata bakteriji *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabljajte intravensko.

Ne uporabljajte intramuskularno.

Ne uporabljajte pri jagnjetih s telesno maso, manjšo od 15 kg.

Ne uporabljajte pri primatih.

Ne uporabljajte pri prašičih.

Ne uporabljajte pri konjih in oslih.

Ne uporabljajte pri kozah.

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Ovce

Klinična preskušanja niso pokazala bakteriološke ozdravitve pri ovcah z akutnim mastitisom, ki ga povzročata bakteriji *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae*.

Ne uporabljajte pri jagnjetih s telesno maso, manjšo od 15 kg, saj obstaja tveganje za toksičnost zaradi prevelikega odmerjanja.

Da se izognete prevelikemu odmerjanju, je pomembno natančno tehtanje jagnjet. Z uporabo 2-mililitrske ali manjše injekcijske brizge boste natančneje odmerjali.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Pri uporabi zdravila je treba upoštevati uradne, nacionalne in regionalne antimikrobne politike.

Da se izognete samoinjiciranju, ne uporabljajte opreme za samodejno injiciranje. Kadar je mogoče, mora uporaba zdravila temeljiti na preiskavah za susceptibilnost.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Varnostna opozorila za uporabnika:

PRI LJUDEH LAHKO INJICIRANJE TILMIKOZINA POVZROČI SMRT – BODITE IZJEMNO PREVIDNI, DA PREPREČITE NENAMERNO SAMOINJICIRANJE, TER DOSLEDNO UPOŠTEVAJTE NAVODILA ZA UPORABO IN SPODNJE SMERNICE.

- To zdravilo lahko daje samo veterinarski kirurg.
- Injekcijske brizge, napolnjene z zdravilom »ime zdravila (izpolni država članica)«, nikoli ne prenašajte s pritrjeno iglo. Iglo pritrdite na injekcijsko brizgo samo, ko polnite injekcijsko brizgo ali injicirate zdravilo. Preostali čas morata biti injekcijska brizga in igla ločeni.
- Ne uporabljajte opreme za samodejno injiciranje.
- Zagotovite, da so živali ustrezno obvladane, vključno z živalmi v okolici.
- Pri uporabi zdravila »ime zdravila (izpolni država članica)« ne smete biti povsem sami.
- V primeru samoinjiciranja SE TAKOJ POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM in mu pokažite navodila za uporabo ali vialo. Na mesto injiciranja namestite hladno oblogo (ne polagajte ledu neposredno nanj).

Dodatna varnostna opozorila za uporabnika:

- Preprečite stik s kožo in očmi. Vse brizge na kožo ali v oči takoj sperite z vodo.
- Ob stiku s kožo lahko povzroči senzibilizacijo. Po uporabi si umijte roke.

OPOMBA ZA ZDRAVNIKA

PRI LJUDEH JE BILO INJICIRANJE TILMIKOZINA POVEZANO S SMRTJO.

Toksičnost je usmerjena na kardiovaskularni sistem, povzroča pa jo verjetno blokada kalcijevih kanalčkov. O uporabi intravenskega kalcijevega klorida je treba razmisliti samo, če je bila izpostavitve tilmikozinu potrjena.

V študijah na psih je tilmikozin inducirал negativni inotropni učinek s posledično tahikardijo ter znižanje sistemskega arterijskega krvnega tlaka in arterijskega pulznega tlaka.

NE UPORABLJAJTE ADRENALINA ALI ANTAGONISTA BETA-ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV, KOT JE PROPRANOLOL.

Pri prašičih adrenalin poveča smrtnost, ki jo povzroča tilmikozin.

Pri psih je zdravljenje z intravenskim kalcijevim kloridom pokazalo pozitiven učinek na inotropno stanje levega prekata ter nekatere izboljšave žilnega krvnega tlaka in tahikardije.

Predklinični podatki in eno klinično poročilo kažejo, da lahko infundiranje kalcijevega klorida pomaga odpraviti spremembe krvnega tlaka in srčnega utripa, ki jih pri človeku povzroči tilmikozin.

O uporabi dobutamina je treba razmisliti zaradi njegovih pozitivnih inotropnih učinkov, čeprav ne vpliva na tahikardijo.

Ker tilmikozin v tkivih ostane več dni, je treba skrbno spremljati kardiovaskularni sistem in nuditi podporno zdravljenje.

Zdravniki, ki zdravijo bolnike, izpostavljene tej učinkovini, naj se posvetujejo s kliničnim vodstvom Nacionalnega organa za informacije o strupih na telefonski številki: ... **navedba ustrezne nacionalne številke (izpolni država članica)**

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Včasih se lahko na mestu injiciranja pojavi mehka difuzna oteklina, ki pa izgine v petih do osmih dneh. V redkih primerih so opazili neaktivnost, nekoordiniranost in konvulzije.

Smrt govedi so opazili po enkratnem intravenskem odmerku 5 mg/kg telesne mase in po subkutanem injiciranju odmerkov 150 mg/kg telesne mase v 72-urnih presledkih. Pri prašičih je intramuskularno injiciranje odmerka 20 mg/kg telesne mase povzročilo smrt. Pri ovcah je nastopila smrt po enkratnem intravenskem injiciranju 7,5 mg/kg telesne mase.

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Varnost zdravila v obdobju brejosti ni bila ugotovljena.

Uporabite le skladno z oceno razmerja korist/tveganje odgovornega veterinarja.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri nekaterih vrstah so opazili interakcije med makrolidi in ionofori.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Samo za subkutano injiciranje.

Uporabite 10 mg tilmikozina na kg telesne mase (kar je enako 1 ml zdravila »ime zdravila (izpolni država članica)« na 30 kg telesne mase).

Govedo:

Način uporabe:

Iz viala izvlecite potreben odmerek in odstranite injekcijsko brizgo z igle, iglo pa pustite v viali. Če zdravite skupino živali, pustite iglo v viali, da lahko izvlečete naslednje odmerke. Žival imobilizirajte in novo iglo subkutano vstavite v mesto injiciranja, najbolje v kožno gubo nad rebri za plečatom. Na iglo pritrdite injekcijsko brizgo in injicirajte v središče kožne gube. V eno mesto injiciranja ne injicirajte več kot 20 ml.

Ovce:

Način uporabe:

Da se izognete prevelikemu odmerjanju, je pomembno natančno tehtanje jagnjet. Z uporabo 2-mililitrske ali manjše injekcijske brizge bo odmerjanje natančnejše.

Iz viala izvlecite potreben odmerek in odstranite injekcijsko brizgo z igle, iglo pa pustite v viali. Žival imobilizirajte in novo iglo subkutano vstavite v mesto injiciranja, tj. v kožno gubo nad rebri, za plečetom. Na iglo pritrdite injekcijsko brizgo in injicirajte v središče kožne gube. V eno mesto injiciranja ne injicirajte več kot 2 ml.

Če v 48 urah ne opazite izboljšanja, je treba potrditi diagnozo.

Med uporabo preprečite kontaminacijo v viali. Vialo pregledajte in se prepričajte, da v njej ni tujkov in/ali da ni spremembe v fizikalnem videzu vsebine. Če opazite kar koli od navedenega, vialo zavržite.

1. 4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

2.

Pri govedu subkutano injiciranje odmerkov 10, 30 in 50 mg/kg telesne mase, danih trikrat v 72-urnih presledkih, ni povzročilo smrti. Kot je bilo pričakovano, se je na mestu injiciranja pojavil edem. Edina lezija, ki se je opazila pri obdukciji, je bila nekroza miokardija v skupini, zdravljeni z odmerkom 50 mg/kg telesne mase.

Odmerki 150 mg/kg telesne mase, ki so se dajali subkutano z 72-urnimi presledki, so povzročili smrt. Opazili so edem na mestu injiciranja, pri obdukcij pa je bila edina ugotovljena lezija blaga nekroza miokardija. Drugi opaženi simptomi so bili: težave pri premikanju, zmanjšan tek in tahikardija.

Pri ovcah lahko enkratno injiciranje (v odmerku približno 30 mg/kg telesne mase) povzroči rahlo povečanje frekvence dihanja. Večji odmerki (150 mg/kg telesne mase) so povzročili ataksijo, letargijo in nezmožnost dvigovanja glave.

Smrt pri govedu se je pojavila po enkratnem intravenskem injiciranju odmerka 5 mg/kg telesne mase, pri ovcah pa po enkratnem intravenskem injiciranju 7,5 mg/kg telesne mase.

4.11 Karenca

Govedo:

Meso in drobovina: 70 dni

Mleko: 36 dni

Če se zdravilo uporablja pri kravah med obdobji presušitve ali brejih telicah molznicah (skladno z zgornjim poglavjem 4.7), se mleko ne sme uporabljati za prehrano ljudi do 36 dni po otelitvi.

Ovce:

Meso in drobovina: 42 dni

Mleko: 18 dni

Če se zdravilo uporablja pri ovcah med obdobji presušitve ali brejih ovcah (skladno z zgornjim poglavjem 4.7), se mleko ne sme uporabljati za prehrano ljudi do 18 dni po jagnjitvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidni antibiotiki,
oznaka ATC vet: QJ01FA91

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Tilmikozin je večinoma baktericidni polsintetični antibiotik iz skupine makrolidov. Menijo, da učinkuje na sintezo beljakovin. Deluje bakteriostatično, vendar je lahko pri velikih koncentracijah baktericiden. Antibakterijsko je dejaven predvsem proti grampozitivnim mikroorganizmom in proti nekaterim

gramnegativnim mikroorganizmom ter mikoplazmi govejega in ovčjega izvora. Njegovo delovanje so pokazali predvsem proti naslednjim mikroorganizmom:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* ter organizmom *Mycoplasma* govejega in ovčjega izvora.

Minimalna inhibicijska koncentracija, izmerjena pri nedavno (2009–2012) izoliranih evropskih sevih s terena, ki izhajajo iz respiratorne bolezni govedu.

| Bakterija spp | Razpon 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 |

Inštitut za klinične in laboratorijske standarde (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI) je določil interpretativna merila za tilmikozin proti bakteriji *M. haemolytica* govejega izvora, še zlasti za respiratorno bolezen govedu, in sicer $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = susceptibilno, $16 \mu\text{g/ml}$ = srednje in $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = rezistentno. Inštitut CLSI še ni podal interpretativnih meril za *P. multocida* govejega izvora, določil pa je interpretativna merila za

P. multocida prašičjega izvora, predvsem pri respiratorni bolezni prašičev, in sicer $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = susceptibilno in $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = rezistentno.

Znanstveni dokazi kažejo, da makrolidi delujejo sinergistično z imunskim sistemom gostitelja. Videti je, da makrolidi okrepijo pobijanje bakterij, ki ga povzročajo fagociti.

Po peroralni ali parenteralni uporabi tilmikozina je toksičnost večinoma usmerjena na srce. Primarni srčni učinki so povečan srčni utrip (tahikardija) in zmanjšana kontraktilnost (negativna inotropija). Kardiovaskularna toksičnost je lahko posledica blokade kalcijevih kanalčkov.

Pri psih je zdravljenje s CaCl_2 po uporabi tilmikozina pokazalo pozitiven učinek na inotropno stanje levega prekata ter nekatere spremembe žilnega krvnega tlaka in srčnega utripa. Dobutamin je delno kompenziral negativne inotropne učinke, ki jih je tilmikozin povzročil pri psih. Antagonisti beta-adrenergičnih receptorjev, kot je propranolol, so poslabšali negativno inotropijo zaradi tilmikozina pri psih.

Pri prašičih je intramuskularno injiciranje 10 mg tilmikozina/kg telesne mase povzročilo pospešeno dihanje, emezo in konvulzije; odmerek 20 mg/kg telesne mase je povzročil smrt 3 od 4 prašičev, odmerek 30 mg/kg telesne mase pa smrt vseh 4 testiranih prašičev. Intravensko injiciranje od 4,5 do 5,6 mg tilmikozina/kg telesne mase, ki mu je sledilo od 2- do 6-kratno intravensko injiciranje 1 adrenalina (1/1000), je povzročilo smrt vseh 6 prašičev. Vsi prašiči, ki po intravenskem injiciranju od 4,5 do 5,6 mg tilmikozina/kg telesne mase niso prejeli adrenalina, so preživeli. Ti rezultati kažejo, da je lahko intravenski adrenalin kontraindiciran.

Opazili so navzkrižno rezistenco med tilmikozinom in drugimi makrolidi ter linkomicinom.

5.2 Farmakokinetični podatki

Absorpcija: Opravili so več študij. Rezultati kažejo, da so ob priporočeni uporabi pri teletih in ovcah s subkutanim injiciranjem v dorzolateralni predel prsnega koša glavni parametri naslednji:

| | Odmerek | Tmax | Cmax |
|---------------------------------|-----------------------|-------------|-------------|
| Govedo: Novorojena teleta | 10 mg/kg telesne mase | 1 ura | 1,55 µg/ml |
| Pitano govedo | 10 mg/kg telesne mase | 1 ura | 0,97 µg/ml |
| Ovce 40-kilogramske živali | 10 mg/kg telesne mase | 8 ur | 0,44 µg/ml |
| Od 28- do 50-kilogramske živali | 10 mg/kg telesne mase | 8 ur | 1,18 µg/ml |

Porazdelitev: Po subkutanem injiciranju se tilmikozin porazdeli po telesu, predvsem visoke ravni pa so ugotovili v pljučih.

Biotransformacija: Tvorili so se mnogi presnovki, od katerih je bil glavni T1 (N-demetiltilmikozin). Vendar se večina tilmikozina izloči nespremenjenega.

Izločanje: Po subkutanem injiciranju se tilmikozin izloča zlasti prek žolča z blatom, majhen delež pa se izloči z urinom. Razpolovna doba po subkutanem injiciranju pri govedu je od 2 do 3 dni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

propilenglikol
fosforna kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 2 leti
Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zaščitite pred neposredno sončno svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

25-, 50-, 100- ali 250-mililitrske rumenorjave steklene vialo (tipa I ali II), zatesnjene z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko. Vsaka viala je pakirana v škatli.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neuporabljenega zdravila ali odpadnih snovi

Vsako neuporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti skladno z lokalnimi predpisi.

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini ne smete zavreči v odpadne vode ali drenažne sisteme.

7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Izpolni država članica.

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Izpolni država članica.

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Izpolni država članica.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Kartonska škatla

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Izpolni država članica.

2. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGIH SNOVI

tilmikoziin 300 mg/ml

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

4. VELIKOST PAKIRANJA

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo in ovce

6. INDIKACIJA(E)

Govedo

Zdravljenje respiratorne bolezni goveda, povezane z bakterijama *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.

Zdravljenje interdigitalne nekrobaciloze.

Ovce

Zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročata bakteriji *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.

Zdravljenje pododermatitisa, ki ga povzročata bakteriji *Dichelobacter nodosus* in *Fusobacterium necrophorum*.

Zdravljenje akutnega mastitisa pri ovcah, ki ga povzročata bakteriji *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae*.

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

SAMO ZA SUBKUTANO INJICIRANJE.

Pred uporabo preberite navodila na preloženi nalepki in navodilo za uporabo.

Pri uporabi zdravila je treba upoštevati uradne, nacionalne in regionalne antimikrobne politike.

Da se izognete samoinjiciranju, ne uporabljajte opreme za samodejno injiciranje.

Uporaba tega zdravila mora temeljiti na preiskavah susceptibilnosti.

Med uporabo preprečite kontaminacijo v viali. Vialo pregledajte in se prepričajte, da v njej ni tujkov in/ali da ni spremembe v fizikalnem videzu vsebine. Če opazite kar koli od navedenega, vialo zavržite.

Uporabite 10 mg tilmikozina na kg telesne mase (kar je enako 1 ml zdravila »ime zdravila (izpolni država članica)« na 30 kg telesne mase).

Ne zdravite jagnjet s telesno maso, manjšo od 15 kg, saj obstaja tveganje toksičnosti zaradi prevelikega odmerjanja.

Da se izognete prevelikemu odmerjanju, je pomembno natančno tehtanje jagnjet. Z uporabo 2-mililitrske ali manjše injekcijske brizge boste natančneje odmerjali.

Če v 48 urah ne opazite izboljšanja, je treba potrditi diagnozo.

8. KARENCA

Govedo:

Meso in drobovina: 70 dni

Mleko: 36 dni

Ovce:

Meso in drobovina: 42 dni

Mleko: 18 dni

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Ne uporabljajte intravensko. Intravensko injiciranje pri govedu in ovcah je povzročilo smrt.

Ne uporabljajte intramuskularno.

Ne uporabljajte pri jagnjetih s telesno maso, manjšo od 15 kg.

Ne uporabljajte pri konjih, oslih, prašičih, kozah ali primatih. Injiciranje zdravila pri kozah in prašičih je povzročilo smrt.

Ne uporabite ob preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Varnostna opozorila za uporabnika

PRI LJUDEH LAHKO INJICIRANJE TILMIKOZINA POVZROČI SMRT – BODITE IZJEMNO PREVIDNI, DA PREPREČITE NENAMERNO SAMOINJICIRANJE, TER DOSLEDNO UPOŠTEVAJTE NAVODILA ZA UPORABO IN SPODNJE SMERNICE.

- To zdravilo lahko daje samo veterinarski kirurg.
- Injekcijske brizge, napolnjene z zdravilom »ime zdravila (izpolni država članica)«, nikoli ne prenašajte s pritrjeno iglo. Iglo pritrdite na injekcijsko brizgo samo, ko polnite injekcijsko brizgo ali injicirate zdravilo. Preostali čas morata biti injekcijska brizga in igla ločeni.
- Ne uporabljajte opreme za samodejno injiciranje.
- Zagotovite, da so živali ustrezno obvladane, vključno z živalmi v okolici.
- Pri uporabi zdravila »ime zdravila (izpolni država članica)« ne smete biti povsem sami.
- V primeru samoinjiciranja SE TAKOJ POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM in mu pokažite navodila za uporabo ali vialo. Na mesto injiciranja namestite hladno oblogo (ne polagajte ledu neposredno nanj).

OPOMBA ZA ZDRAVNIKA: podrobnosti si oglejte v navodilu za uporabo.

Dodatna varnostna opozorila za uporabnika:

- Preprečite stik s kožo in očmi. Vse brizge na kožo ali v oči takoj sperite z vodo.
- Ob stiku s kožo lahko povzroči senzibilizacijo. Po uporabi si umijte roke.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Odrpno zdravilo uporabite v 28 dneh.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zaščitite pred neposredno sončno svetlobo.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti skladno z lokalnimi predpisi.

13. BESEDILO »SAMO ZA ŽIVALI« IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali.
Rp-Vet.

14. BESEDILO »ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM«

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Izpolni država članica.

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Serija

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

Steklena viala – osnovna nalepka (podrobnosti na so enake kot v navodilu za uporabo)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Izpolni država članica.

2. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGIH SNOVI

tilmikoziin 300 mg/ml

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

4. VELIKOST PAKIRANJA

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo in ovce

6. INDIKACIJA(E)Govedo

Zdravljenje respiratorne bolezni goveda, povezane z bakterijama *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.

Zdravljenje interdigitalne nekrobaciloze.

Ovce

Zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročata bakteriji *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.

Zdravljenje pododermatitisa, ki ga povzročata bakteriji *Dichelobacter nodosus* in *Fusobacterium necrophorum*.

Zdravljenje akutnega mastitisa pri ovcah, ki ga povzročata bakteriji *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae*.

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

SAMO ZA SUBKUTANO INJICIRANJE.

Pred uporabo preberite navodila na preloženi nalepki in navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Za podrobnosti glejte zloženko ali navodilo za uporabo.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Varnostna opozorila za uporabnika

PRI LJUDEH LAHKO INJICIRANJE TILMIKOZINA POVZROČI SMRT – BODITE IZJEMNO PREVIDNI, DA PREPREČITE NENAMERNO SAMOINJICIRANJE, TER DOSLEDNO UPOŠTEVAJTE NAVODILA ZA UPORABO IN SPODNJE SMERNICE.

- To zdravilo lahko daje samo veterinarski kirurg.
- Injekcijske brizge, napolnjene z zdravilom »ime zdravila (izpolni država članica)«, nikoli ne prenašajte s pritrjeno iglo. Iglo pritrdite na injekcijsko brizgo samo, ko polnite injekcijsko brizgo ali injicirate zdravilo. Preostali čas morata biti injekcijska brizga in igla ločeni.
- Ne uporabljajte opreme za samodejno injiciranje.
- Zagotovite, da so živali ustrezno obvladane, vključno z živalmi v okolici.
- Pri uporabi zdravila »ime zdravila (izpolni država članica)« ne smete biti povsem sami.
- V primeru samoinjiciranja SE TAKOJ POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM in mu pokažite navodila za uporabo ali vialo. Na mesto injiciranja namestite hladno oblogo (ne polagajte ledu neposredno nanj).

OPOMBA ZA ZDRAVNIKA: podrobnosti si oglejte v navodilu za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Odprto zdravilo uporabite v 28 dneh.

Datum izteka roka po odprtju

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zaščitite pred neposredno sončno svetlobo.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti skladno z lokalnimi predpisi.

13. BESEDILO »SAMO ZA ŽIVALI« IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali.

Rp-Vet.

14. BESEDILO »ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM«

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Izpolni država članica.

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Ime zdravila (izpolni država članica)

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER IMETNIKA DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVORNEGA ZA SPROSTITEV SERIJE V EGP, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Izpolni država članica.

Izdelovalec, odgovoren za sproščanje serij:

Izpolni država članica.

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Izpolni država članica.

3. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGIH SESTAVIN

tilmikoziin 300 mg/ml

4. INDIKACIJA(E)

Govedo

Zdravljenje respiratorne bolezni goveda, povezane z bakterijama *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.

Zdravljenje interdigitalne nekrobaciloze.

Ovce

Zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročata bakteriji *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.

Zdravljenje pododermatitisa, ki ga povzročata bakteriji *Dichelobacter nodosus* in *Fusobacterium necrophorum*.

Zdravljenje akutnega mastitisa pri ovcah, ki ga povzročata bakteriji *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae*.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabljajte intravensko.

Ne uporabljajte intramuskularno.

Ne uporabljajte pri jagnjetih s telesno maso, manjšo od 15 kg.

Ne uporabljajte pri primatih.

Ne uporabljajte pri prašičih.

Ne uporabljajte pri konjih in oslih.

Ne uporabljajte pri kozah.

Ne uporabite pri preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

6. NEŽELENI UČINKI

Včasih se lahko na mestu injiciranja pojavi mehka difuzna oteklina, ki pa izgine v petih do osmih dneh. V redkih primerih so opazili neaktivnost, nekoordiniranost in konvulzije.

Smrt govedi so opazili po enkratnem intravenskem odmerku 5 mg/kg telesne mase in po subkutanem injiciranju odmerkov 150 mg/kg telesne mase v 72-urnih presledkih. Pri prašičih je intramuskularno injiciranje odmerka 20 mg/kg telesne mase povzročilo smrt. Pri ovcah je nastopila smrt po enkratnem intravenskem injiciranju 7,5 mg/kg telesne mase.

Če opazite kakršne koli resne stranske učinke ali druge učinke, ki niso omenjeni v teh navodilih za uporabo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo in ovce

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

SAMO ZA SUBKUTANO INJICIRANJE.

Uporabite 10 mg tilmikozina na kg telesne mase (kar je enako 1 ml zdravila »ime zdravila (izpolni država članica)« na 30 kg telesne mase).

Govedo:

Način uporabe:

Iz viala izvlecite potreben odmerek in odstranite injekcijsko brizgo z igle, iglo pa pustite v viali. Če zdravite skupino živali, pustite iglo v viali, da lahko izvlečete naslednje odmerke. Žival imobilizirajte in novo iglo subkutano vstavite v mesto injiciranja, najbolje v kožno gubo nad rebri za plečetom. Na iglo pritrdite injekcijsko brizgo in injicirajte v središče kožne gube. V eno mesto injiciranja ne injicirajte več kot 20 ml.

Ovce:

Način uporabe:

Da se izognete prevelikemu odmerjanju, je pomembno natančno tehtanje jagnjet. Z uporabo 2-mililitrske ali manjše injekcijske brizge bo odmerjanje natančnejše.

Iz viala izvlecite potreben odmerek in odstranite injekcijsko brizgo z igle, iglo pa pustite v viali. Žival imobilizirajte in novo iglo subkutano vstavite v mesto injiciranja, tj. v kožno gubo nad rebri, za plečetom. Na iglo pritrdite injekcijsko brizgo in injicirajte v središče kožne gube. V eno mesto injiciranja ne injicirajte več kot 2 ml.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Pri uporabi zdravila je treba upoštevati uradne, nacionalne in regionalne antimikrobne politike. Da se izognete samoinjiciranju, ne uporabljajte opreme za samodejno injiciranje.

Uporaba tega zdravila mora temeljiti na preiskavah susceptibilnosti.

Če v 48 urah ne opazite izboljšanja, je treba potrditi diagnozo.

Med uporabo preprečite kontaminacijo v viali. Zdravila »ime zdravila (izpolni država članica)« ne uporabljajte, če opazite tujke in/ali če je prišlo do spremembe v fizikalnem videzu vsebine.

10. KARENCA

Govedo:

Meso in drobovina: 70 dni

Mleko: 36 dni

Če se zdravilo uporablja pri kravah med obdobji presušitve ali brejih telicah molznicah, se mleko ne sme uporabljati za prehrano ljudi do 36 dni po otelitvi.

Ovce:

Meso in drobovina: 42 dni

Mleko: 18 dni

Če se zdravilo uporablja pri ovcah med obdobji presušitve ali brejih ovcah, se mleko ne sme uporabljati za prehrano ljudi do 18 dni po jagnjitvi.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte nedosegljivo otrokom.

Zaščitite pred neposredno sončno svetlobo.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na nalepki po EXP.

Rok uporabnosti po odprtju vsebnika: 28 dni

Zdravila »ime zdravila (izpolni država članica)« ne uporabljajte, če opazite tujke in/ali če je prišlo do spremembe v fizikalnem videzu vsebine.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Posebna opozorila za vsako živalsko vrsto

Ovce

Klinična preskušanja niso pokazala bakteriološke ozdravitve pri ovcah z akutnim mastitisom, ki ga povzročata bakteriji *Staphylococcus aureus* in *Mycoplasma agalactiae*.

Ne uporabljajte pri jagnjetih s telesno maso, manjšo od 15 kg, saj obstaja tveganje za toksičnost zaradi prevelikega odmerjanja.

Da se izognete prevelikemu odmerjanju, je pomembno natančno tehtanje jagnjet. Z uporabo 2-mililitrske ali manjše injekcijske brizge boste natančneje odmerjali.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Varnostna opozorila za uporabnika

PRI LJUDEH LAHKO INJICIRANJE TILMIKOZINA POVZROČI SMRT – BODITE IZJEMNO PREVIDNI, DA PREPREČITE NENAMERNO SAMOINJICIRANJE, TER DOSLEDNO UPOŠTEVAJTE NAVODILA ZA UPORABO IN SPODNJE SMERNICE.

- To zdravilo lahko daje samo veterinarski kirurg.
- Injekcijske brizge, napolnjene z zdravilom »ime zdravila (izpolni država članica)«, nikoli ne prenašajte s pritrjeno iglo. Iglo pritrdite na injekcijsko brizgo samo, ko polnite injekcijsko brizgo ali injicirate zdravilo. Preostali čas morata biti injekcijska brizga in igla ločeni.
- Ne uporabljajte opreme za samodejno injiciranje.
- Zagotovite, da so živali ustrezno obvladane, vključno z živalmi v okolici.
- Pri uporabi zdravila »ime zdravila (izpolni država članica)« ne smete biti povsem sami.

- V primeru samoinjiciranja SE TAKOJ POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM in mu pokažite navodila za uporabo ali vialo. Na mesto injiciranja namestite hladno oblogo (ne polagajte ledu neposredno nanj).

Dodatna varnostna opozorila za uporabnika:

- Preprečite stik s kožo in očmi. Vse brizge na kožo ali v oči takoj sperite z vodo.
- Ob stiku s kožo lahko povzroči senzibilizacijo. Po uporabi si umijte roke.

OPOMBA ZA ZDRAVNIKA

PRI LJUDEH JE BILO INJICIRANJE TILMIKOZINA POVEZANO S SMRTJO.

Toksičnost je usmerjena na kardiovaskularni sistem, povzroča pa jo verjetno blokada kalcijevih kanalčkov. O uporabi intravenskega kalcijevega klorida je treba razmisliti samo, če je bila izpostavitve tilmikozinu potrjena.

V študijah na psih je tilmikozin inducirал negativni inotropni učinek s posledično tahikardijo ter znižanje sistemskega arterijskega krvnega tlaka in arterijskega pulznega tlaka.

NE UPORABLJAJTE ADRENALINA ALI ANTAGONISTA BETA-ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV, KOT JE PROPRANOLOL.

Pri prašičih adrenalin poveča smrtnost, ki jo povzroča tilmikozin.

Pri psih je zdravljenje z intravenskim kalcijevim kloridom pokazalo pozitiven učinek na inotropno stanje levega prekata ter nekatere izboljšave žilnega krvnega tlaka in tahikardije.

Predklinični podatki in eno klinično poročilo kažejo, da lahko infundiranje kalcijevega klorida pomaga odpraviti spremembe krvnega tlaka in srčnega utripa, ki jih pri človeku povzroči tilmikozin.

O uporabi dobutamina je treba razmisliti zaradi njegovih pozitivnih inotropnih učinkov, čeprav ne vpliva na tahikardijo.

Ker tilmikozin v tkivih ostane več dni, je treba skrbno spremljati kardiovaskularni sistem in nuditi podporno zdravljenje.

Zdravniki, ki zdravijo bolnike, izpostavljene tej učinkovini, naj se posvetujejo s kliničnim vodstvom Nacionalnega organa za informacije o strupih na telefonski številki: ... **navedba ustrezne nacionalne številke (izpolni država članica)**

Brejest:

Varnost zdravila v obdobju brejosti ni bila ugotovljena.

Uporabite le skladno z oceno razmerja korist/tveganje odgovornega veterinarja.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi):

Pri govedu subkutano injiciranje odmerkov 10, 30 in 50 mg/kg telesne mase, danih trikrat v 72-urnih presledkih, ni povzročilo smrti. Kot je bilo pričakovano, se je na mestu injiciranja pojavil edem. Edina lezija, ki se je opazila pri obdukciji, je bila nekroza miokardija v skupini, zdravljeni z odmerkom 50 mg/kg telesne mase.

Odmerki 150 mg/kg telesne mase, ki so se dajali subkutano z 72-urnimi presledki, so povzročili smrt. Opazili so edem na mestu injiciranja, pri obdukcij pa je bila edina ugotovljena lezija blaga nekroza miokardija. Drugi opaženi simptomi so bili: težave pri premikanju, zmanjšan tek in tahikardija.

Pri ovcah lahko enkratno injiciranje (v odmerku približno 30 mg/kg telesne mase) povzroči rahlo povečanje frekvence dihanja. Večji odmerki (150 mg/kg telesne mase) so povzročili ataksijo, letargijo in nezmožnost dvigovanja glave.

Smrt pri govedu se je pojavila po enkratnem intravenskem injiciranju odmerka 5 mg/kg telesne mase, pri ovcah pa po enkratnem intravenskem injiciranju 7,5 mg/kg telesne mase.

Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali v gospodinjske odpadke.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Zdravilo odstranite na okolju prijazen način.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITEVE NAVODIL ZA UPORABO

Izpolni država članica.

15. DRUGE INFORMACIJE

Zdravilo »ime zdravila (izpolni država članica)« je v 25-, 50-, 100- ali 250-mililitrskih rumenorjavih steklenih vialah (tipa I ali II), zatesnjenih z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko. Vsaka viala je pakirana v škatli. Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.