

Liite I

Nimien, lääke­muotojen, eläin­lääke­valmisteiden vah­vuuk­sien, eläin­lajien ja antoreittien luettelo jäsen­valtioiden myynti­luvan haltijoille

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antoreitti
Itävalta	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels ITÄVALTA	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektiooliuos	Nauta	Injektio ihon alle
Belgia	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektiooliuos	Nauta, lammas	Injektio ihon alle
Tšekin tasavalta	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölbgasse 8-10 1030 Wien ITÄVALTA	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektiooliuos	Nautaeläin / nautakarja	Injektio ihon alle
Saksa	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen SAKSA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektiooliuos	Nautaeläin / nautakarja	Injektio ihon alle
Ranska	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex RANSKA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektiooliuos	Nautaeläin / nautakarja	Injektio ihon alle
Kreikka	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölbgasse 8-10 1030 Vienna ITÄVALTA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektiooliuos	Nautaeläin / nautakarja, lammas / lampaat	Injektio ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antoreitti
Espanja	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPANJA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektiooliuos	Nautaeläin / nautakarja	Injektio ihon alle
Unkari	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna ITÄVALTA	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektiooliuos	Nautaeläin / nautakarja	Injektio ihon alle
Irlanti	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL YHDISTYNYT KUNINGASKUNTA	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektiooliuos	Nautaeläin / nautakarja, lammas / lampaat	Injektio ihon alle
Italia	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITALIA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektiooliuos	Nautaeläin / nautakarja, lammas / lampaat, kani	Injektio ihon alle
Alankomaat	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten ALANKOMAAT	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektiooliuos	Nautaeläin / nautakarja, lammas / lampaat	Injektio ihon alle
Portugali	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGALI	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektiooliuos	Nautaeläin / nautakarja	Injektio ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antoreitti
Yhdistynyt kuningaskunta	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL YHDISTYNYT KUNINGASKUNTA	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektioliuos	Nautaeläin / nautakarja, lammas / lampaat	Injektio ihon alle

Liite II

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet valmisteyhteenvedon,
myyntipäälysmerkintöjen ja pakkausselosteen
muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Micotil 300 mg/ml Injectie ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

1. Johdanto

Micotil 300 Injectie on tilmikosiinia sisältävä injektioneste, jonka vahvuus on 300 mg/ml. Tilmikosiini on tylosiinista syntetisoitu makrolidiantibiootti, jolla on samantapainen antibakteerinen kirjo kuin tylosiinilla ja sitä parempi teho *Pasteurella multocida*- ja *Mannheimia haemolytica* -mikro-organismeja vastaan. Micotil 300 Injectie ja sen muut kauppanimet ovat eläinlääkevalmisteita, jotka on hyväksytty käytettäväksi kohde-eläinlajeille eli nautakarjalle, lampaille ja kaniineille erilaisiin tilmikosiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamiin tulehduksiin.

Alankomaat lähetti 24.4.2012 Euroopan lääkeviraston eläinlääkekomitealle direktiivin 2001/82/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 34 artiklan 1 kohdan mukaisen ilmoituksen Micotil 300 mg/ml Injectie -injektionestettä ja sen muita kauppanimiä koskevasta lausuntomenettelystä. Alankomaat lähetti ilmoituksen, koska EU:n jäsenvaltioissa oli tehty erilaisia kansallisia päätöksiä, joiden vuoksi Micotil 300 mg/ml Injectie -injektionesteen ja sen muiden kauppanimien valmistetiedoissa oli epäyhtenäisyyksiä.

Nykyisten valmisteyhteenvetojen pääasialliset epäyhtenäisyydet koskevat seuraavia seikkoja:

- kohde-eläinlajit
- käyttöaiheet
- annostus
- varoaika.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Nautakarja

Komitealle esitettiin tilmikosiinia koskevia mikrobiologisia *in vitro* -tietoja hengitystietulehduksia sairastavista naudoista Euroopassa useina eri ajanjaksoina saaduista isolaateista (2002–2004; 2004–2006 ja 2009–2013). Näistä isolaateista mitatut MIC-arvot eivät osoittaneet MIC-tasojen nousua *Pasteurella multocida* -mikro-organismien kohdalla (97 % isolaateista oli herkkiä tilmikosiinille), joten toimitetuista tiedoista ei voida havaita resistanssin kasvua tämän patogeenin kohdalla, joka on yksi tärkeimmistä nautojen hengitystiesairauksia aiheuttavista patogeeneista. Vähäistä MIC-tasojen kohoamista voitiin havaita *Mannheimia haemolytica* -isolaattien kohdalla viime vuosikymmenen kuluessa; useimmat isolaateista (83 %) olivat kliinisesti herkkiä tilmikosiinille. Hiljattain eristettyjen eurooppalaisten kantojen MIC₉₀-tiedot tulisi sisällyttää valmisteyhteenvedon kohtaan 5.1, Farmakodynamiikka.

Yli 20 vuotta sitten tehdyt lukuisat kenttätutkimukset luonnollisen keuhkokuumeetartunnan saaneilla eri-ikäisillä vasikoilla osoittivat, ettei tilmikosiini ole huonompi kuin muut positiiviset kontrollit, jotka olivat pitkävaikutteisia antibiootteja tai kahden antibiootin yhdistelmiä. Näissä tutkimuksissa sieraimista otettujen pyyhkäisynäytteiden ja keuhkokudosnäytteiden viljelmät osoittivat, että *M. haemolytica* ja *P. multocida* olivat tärkeimpiä vasikoiden keuhkokuumeen aiheuttajia.

Komitea katsoi, että ehdotettu käyttöaihe ”*M. haemolytica* ja *P. multocida* aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito” oli riittävästi tiedoilla perusteltu.

Haemophilus (Actinobacillus) ja *Mycoplasma* -mikro-organismien kohdalla komitea katsoi, että näiden kahden patogeenin käyttöaiheisiin sisällyttämistä tukevat tiedot olivat riittämättömät, ja

myyntiluvan haltijat suostuivat poistamaan *Haemophilus (Actinobacillus)*- ja *Mycoplasma*-maininnat nautakarjan hengitysteitä koskevasta käyttöaiheesta.

Mitään tietoja ei toimitettu termin "vertailu" tueksi. Lisäksi ehdotetun hoitoaiheen teksti "...ja muut tilmikosiinille herkät mikro-organismit" ei ole eläinlääkekomitean makrolidejä, linkosamideja ja streptogramiineja koskevan keskusteluasiakirjan (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ mukainen eikä noudata eläinlääkekomitean ohjetta mikrobilääkkeiden valmisteyhteenvedosta (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Näin ollen komitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että nautakarjan hengitysteitä koskevan hyväksyttävän ja tarkemmin kuvatun käyttöaiheen suositellulle annokselle 10 mg eläimen painokiloa kohti tulisi olla: "*Mannheimia haemolytica*- and *Pasteurella multocida* -mikro-organismeihin liittyvän nautojen hengitystiesairausten hoito".

Naudoissa esiintyvän interdigitaalisen nekrobasilloosin hoidon osalta *in vitro* -tutkimukset osoittivat, että useimpien merkittävimpien naudoissa interdigitaalista nekrobasilloosia aiheuttavien patogeenisikojen MIC-arvot (MIC₅₀ <0,25–0,5 µg/ml) saavutetaan *treponeme*-tulehduksia lukuun ottamatta nahanalaisessa rasvakerroksessa yhden ainoan nahanalaisen tilmikosiini-injektion jälkeen käytettäessä annostusta 10 mg eläimen painokiloa kohti.

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin interdigitaalisen nekrobasilloosi-infektion luonnollisella tavalla saaneita nautoja ilman bakteriologista diagnoosia. Suositeltu annostus 5–10 mg eläimen painokiloa kohti vaikuttaa käytettävissä olevien tietojen nojalla perustellulta, vaikkakin farmakokineettiset tutkimukset yhdessä *in vitro* –MIC-tutkimusten kanssa viittaavat siihen, että annostus 10 mg eläimen painokiloa kohti on parempi parannettaessa tärkeimpiä patogeenitulehduksia nautaeläinten interdigitaalisissa nekrobasilloositiloissa.

Näin ollen komitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että käyttöaihe "nautojen interdigitaalisen nekrobasilloosin hoito" on hyväksyttävä suositellulla annoksella 10 mg eläimen painokiloa kohti.

Jäämien poistumista koskevia tietoja toimitettiin, ja ne tukivat 70 vuorokauden varoaikaa nautojen lihalle ja sisäelimille siitä lukien, kun naudoille on annettu nahan alle injektio suositellulla annostuksella 10 mg eläimen painokiloa kohti.

Jäämien poistumista koskevia tietoja toimitettiin, ja ne tukivat 36 vuorokauden varoaikaa lehmien maidolle siitä lukien, kun niille on annettu nahan alle injektio suositellulla annostuksella 10 mg eläimen painokiloa kohti. Yksi huolenaihe voi olla se, että valmistetta annosteltaessa eläimelle umpikauden aikana jäämiä voi esiintyä maidossa useita päiviä vasikoinnin jälkeen. Siksi komitea katsoi, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.11, Varoajat, tulisi lisätä seuraava lause: "Jos valmistetta annetaan lehmille niiden umpikauden aikana (valmisteyhteenvedon kohdan 4.7 mukaisesti), maitoa ei pidä käyttää ihmisravinnoksi ennen kuin 36 vuorokauden kuluttua vasikoinnista".

Lampaat

Siedettävyytstudkimukset osoittavat selvästi, että karitsoille (7–11 kg) nahan alle annettu tilmikosiini-injektio annoksella 20 mg eläimen painokiloa kohden oli toksinen ja aiheutti kuolemia. 40 kg painavat lampaat kestivät valmistetta paremmin ja selviytyivät nahan alle annetusta annoksesta 150 mg eläimen painokiloa kohti, mutta kärsivät ataksiasta ja letargiasta. Annostus 30 mg eläimen painokiloa kohden aiheutti hengitystiheyden lisääntymistä. Joskus (yhdessä tapauksessa 12:sta) eläimellä havaittiin kipureaktio nahan alaisen tilmikosiini-injektion jälkeen.

¹ Revised reflection paper on use of 3rd and 4th generation cephalosporins in food producing animals in the EU: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2006-Rev.1) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/2011/WC500004307.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

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että tilmikosiinipitoisuudet keuhkoissa voivat ylittää arvon 2 µg/ml yli kolmen vuorokauden ajan, mikä vuonna 1992 tehtyjen *in vitro* -tutkimusten mukaan riittäisi seuraavien mikro-organismitulehdusten hoitamiseen: *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (aiemmin tunnettu nimellä *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* ja *Mycoplasma ovipneumonia*. *M. haemolytica*n keinokoisesti aiheuttamaa hengitystietulehdusta koskevassa tutkimuksessa yksi nahan alle annettu injektio annostuksella 10 mg eläimen painokiloa kohden sai aikaan merkittävän yleistilan parantumisen kontrolliryhmään verrattuna. Tutkimukset luonnollisen tartunnan saaneilla lampailla, joilla todettiin *M. haemolytica*n aiheuttama tulehdus, osoittivat ruumiinlämmön sekä hengenahdistus- ja käyttöspisteiden laskevan selvästi kolmantena päivänä yhden ainoan nahan alle annostuksella 10 mg eläimen painokiloa kohden annetun tilmikosiini-injektion jälkeen. Tilmikosiiniryhmien tuloksen ei havaittu olevan huonompi kuin positiivisissa kontrolliryhmissä, joissa käytettiin pitkävaikutteisia antibiootteja.

Komitea katsoi, että ehdotettu käyttöaihe "*M. haemolytica*n aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito" oli riittävillä tiedoilla perusteltu. *P. multocida*n osalta voidaan todeta, että käytettävissä olevien nautakarjaa koskevien tietojen perusteella tämä patogeeni tulee säilyttää käyttöaiheesta.

Haemophilus (Actinobacillus) ja *Mycoplasma* -mikro-organismien kohdalla komitea katsoi, että näiden kahden patogeenin käyttöaiheisiin sisällyttämistä tukevat tiedot olivat riittämättömät, ja myyntiluvan haltijat suostuivat poistamaan *Haemophilus (Actinobacillus)*- ja *Mycoplasma*-maininnat lampaiden hengitysteitä koskevasta käyttöaiheesta.

Mitään tietoja ei toimitettu termin "vertailu" tueksi. Lisäksi ehdotetun hoitoaiheen teksti "...ja muut tilmikosiinille herkät mikro-organismit" ei ole eläinlääkekomitean makrolideja, linkosamideja ja streptogramiineja koskevan keskusteluasiakirjan (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ mukainen eikä noudata eläinlääkekomitean ohjetta mikrobilääkkeiden valmisteyhteenvedosta (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Näin ollen komitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että lampaiden hengitysteitä koskevan hyväksyttävän käyttöaiheen suositellulle annokselle 10 mg eläimen painokiloa kohti tulisi olla: "*Mannheimia haemolytica*- and *Pasteurella multocida* -mikro-organismien aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito".

Dichelobacter nodosus- ja *Fusobacterium necrophorum* -mikro-organismeihin liittyvän lampaiden sorkkamädän hoidon osalta *in vitro* -tutkimukset osoittivat, että useiden lampaiden sorkkamädää aiheuttavien bakteerien MIC-arvot (MIC₅₀ <0,25–0,5 µg/ml) osoittivat herkkyyttä tilmikosiinille, vaikkakin jotkin kannat olivat resistentteja. Farmakokineettiset tiedot osoittivat, että tilmikosiini levisi hyvin lampaan ihoon, kun nahan alle oli annettu injektio annostuksella 5–10 mg eläimen painokiloa kohden. Kenttätutkimuksessa, jossa oli mukana vakavia tapauksia, hoito tilmikosiinilla joko annostuksella 5 mg eläimen painokiloa kohden tai annostuksella 10 mg eläimen painokiloa johti useamman eläimen parantumiseen kuin positiivisessa kontrolliryhmässä (amoksisilliiniä 15 mg eläimen painokiloa kohden). Uusiutuneiden tapausten prosenttiosuus oli pienin ryhmässä, jolle annettiin 10 mg tilmikosiinia eläimen painokiloa kohden, mikä viittaa siihen, että tämä annostus on suositeltavin.

Näin ollen komitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että käyttöaihe "*Dichelobacter nodosus*- ja *Fusobacterium necrophorum* -mikro-organismeihin liittyvän lampaiden sorkkamädän hoito" oli hyväksyttävä suositellulla annoksella 10 mg eläimen painokiloa kohden.

Staphylococcus aureus- ja *Mycoplasma agalactiae* -mikro-organismeihin liittyvän lampaiden akuutin utaretulehduksen hoidossa *Staphylococcus aureus* ja *Mycoplasma agalactiae* näyttävät mitattujen MIC-arvojen (*S. aureus* MIC <0,25–1 µg/ml, *M. agalactiae* MIC = 0,5 µg/ml) perusteella olevan herkkiä tilmikosiinille. Maidossa on mitattu tilmikosiinipitoisuus 1,2 µg/ml kolmantena päivänä, mikä osoittaa pitoisuuden olevan useimpien patogeenien MIC-arvoja suurempi. *Staphylococcus aureus* -altistustutkimuksessa uuhien tilmikosiinihoito (10 mg eläimen painokiloa

kohden yhtenä nahan alaisena injektiona) johti merkittävästi alentuneeseen kuolleisuuteen ja normaaleimpiin utareisiin 10. päivänä, vaikkakin hoidettujen eläinten maitonäytteet olivat edelleen bakteriologisesti positiivisia 10. päivänä. Kenttätutkimuksessa, jossa tutkittiin *Mycoplasma agalactiae* aiheuttaman utaretulehduksen luonnollisella tavalla saaneita lampaita, yksi ainoa nahan alainen tilmikosiini-injektio annostuksella 10 mg eläimen painokiloa kohden vähensi merkittävästi maidossa olevien bakteerien määrää ja utareissa olevien bakteerien kokonaismäärää pitkävaikutteisella oksitetrasykliinillä hoidettuihin tapauksiin verrattuna. Tilmikosiinilla hoidettujen eläinten utareiden bakteerimäärät näyttivät 10. päivänä edelleen olevan pienemmät, vaikkakaan ero ei ollut merkittävä. Eläinlääkekomitea tuli siihen tulokseen, että koska vaihtoehtoisia eläinlääkevalmisteita tähän käyttöaiheeseen on saatavana vain rajoitettu määrä ja koska epäilystä tehottomuudesta ei ole ilmoituksia, käyttöaihe ”*Staphylococcus aureus*- ja *Mycoplasma agalactiae* -mikro-organismeihin liittyvän lampaiden utaretulehduksen hoitoon” tulisi säilyttää, mutta muutetussa muodossa, joka paremmin kuvastaa tutkimustuloksia, eli ”*Staphylococcus aureus*- ja *Mycoplasma agalactiae* -mikro-organismeihin liittyvän lampaiden akuutin utaretulehduksen hoito”. Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4, Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain, tulisi mainita, ettei bakteriologista paranemista ole osoitettu kliinisissä tutkimuksissa.

Käyttöaihetta ”avuksi *Chlamydia psittacin* aiheuttamien uuhien entsoottisten raskauden keskeytymisepidemioiden ehkäisyssä” tukivat vain positiiviset kontrollitiedot. Hoito vaikuttaa olevan aiottu ennaltaehkäiseväksi, mikä ei ole antibioottien asianmukaisen käytön periaatteiden mukaista. Eläinlääkekomitean ilmaistua vakavan huolensa käyttöaiheesta ”avuksi *Chlamydia psittacin* aiheuttaman uuhien entsoottisten raskauden keskeytymisepidemioiden ehkäisyssä” myyntiluvan haltijat suostuivat poistamaan valmistetiedoista kaikki viittaukset tähän käyttöaiheeseen.

Jäämien poistumista koskevia tietoja toimitettiin, ja ne tukivat 42 vuorokauden varoaikaa lampaiden lihalle ja sisäelimille siitä lukien, kun lampaille on annettu nahan alle injektio suositellulla annostuksella 10 mg eläimen painokiloa kohti.

Jäämien poistumista koskevia tietoja toimitettiin, ja ne tukivat 18 vuorokauden varoaikaa lampaiden maidolle siitä lukien, kun niille on annettu nahan alle injektio suositellulla annostuksella 10 mg eläimen painokiloa kohti. Yksi huolenaihe voi olla, että valmistetta annosteltaessa eläimelle umpikauden aikana jäämiä voi esiintyä maidossa päiviä karitsoimisen jälkeen. Siksi komitea katsoi, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.11, Varoajat, tulisi lisätä seuraava lause: ”Jos valmistetta annetaan uuhille niiden umpikauden aikana (valmisteyhteenvedon kohdan 4.7 mukaisesti), maitoa ei pidä käyttää ihmisravinnoksi ennen kuin 18 vuorokauden kuluttua karitsoimisesta”.

Kanit

Kliinisessä tutkimuksessa pasteurelloosia hoidettiin annoksella 25 mg eläimen painokiloa kohden. Koska kaneja koskevia oikean annoksen löytämiseen tähtääviä tutkimuksia ei toimitettu, käytettävissä olevista tiedoista ei voida päätellä, että pasteurelloosia voidaan hoitaa suositellulla tilmikosiiniannoksella 10 mg eläimen painokiloa kohden. Missään kliinisessä tai prekliinisessä tutkimuksessa ei eristetty *Bordetella bronchiseptica* -bakteereja, eikä niillä ole tehty mitään *in vitro* -tutkimusta. *Staphylococcus aureus* -bakteereja ei eristetty missään prekliinisessä tutkimuksessa tai kliinisessä tutkimuksessa.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin tilmikosiinin tehoa lisääntymiselinten sairauksissa, ei havaittu mitään huonommuutta positiiviseen kontrolliryhmään (penisilliini yhdessä aminoglykosidin kanssa) verrattuna, mutta tutkimuksessa ei ollut mukana negatiivisia kontrolliryhmiä. Siksi on vaikea arvioida tilmikosiinin tehoa, koska bakteriologista diagnoosia ei tehty ja koska sekä tilmikosiinia että positiivista kontrollivalmistetta annettiin ennaltaehkäisevänä hoitona viisi päivää ennen poikimista.

Kaiken kaikkiaan voidaan todeta, että kaniien käyttöaiheita tukevia tietoja on käytettävissä äärimmäisen vähän tai ei lainkaan.

Lisäksi valmisteen turvallisuusmarginaali ei varmista valmisteen turvallista käyttöä kaneille, koska annosteltava määrä on hyvin pieni. Injektiona annosteltuna tilmikosiinin turvallisuusmarginaali on pieni. Tämän vuoksi eläinlääkekomitea rajoitti vuonna 2005 Micotilin käytön lampaisiin, jotka painavat yli 15 kg, ja määräsi, että sitä saavat antaa vain eläinlääkärit (direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukainen Micotil 300:a koskeva lausuntomenettely (EMA/V/A/010)). Tämä lampaita koskeva käyttörajoitus ei oikein sovi yhteen kaniineja koskevan hyväksynnän kanssa, koska kaniinit painavat alle 5 kg (ne teurastetaan yleensä noin 2,5 kilon painoisina). Annostelu on 10 mg tilmikosiinia eläimen painokiloa kohden, mikä vastaa 1 ml tuotetta eläimen 30 painokiloa kohden. Viisi kiloa painava naaraskani tarvitsisi 0,1 ml:n annoksen valmistetta ja kasvava kani noin 0,05 ml. Näin pienellä valmistemäärällä yliannostus on todennäköinen.

Edellä mainittujen tietojen ja eläinlääkekomitean ilmaisemien valmisteen käyttöä kaneihin kohde-eläiminä koskevien vakavien huolenaiheiden jälkeen myyntiluvan haltijat suostuivat poistamaan tuotetiedoista kaikki viittaukset kaneihin.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Monet tutkimukset osoittivat, että 10 mg tilmikosiinia eläimen painokiloa kohden tehoaa *M. haemolytican* ja *P. multocidan* aiheuttamaan nautojen ja lampaiden hengitystiesairauteen.

Koska *M. haemolytican* MIC-arvot ovat olleet nousussa viime vuosikymmenen aikana, hiljattain eristettyjen eurooppalaisten kantojen MIC₉₀-tiedot tulisi sisällyttää valmisteyhteenvedon kohtaan 5.1, Farmakodynamiikka.

Käytettävissä olevat tiedot osoittivat, että tilmikosiini tehoaa nautojen interdigitaaliseen nekrobasilloosiin ja lampaiden sorkkamätään, kun käytetään ehdotettuna annosta 10 mg eläimen painokiloa kohden.

Tutkimukset osoittivat, että 10 mg tilmikosiinia eläimen painokiloa kohden tehoaa *Staphylococcus aureuksen* ja *Mycoplasma agalactiae*n aiheuttamaan lampaiden akuuttiin utaretulehdukseen, vaikkakaan bakteriologista paranemista ei osoitettu. Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4, Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain, tulisi mainita, ettei bakteriologista paranemista ole osoitettu kliinisissä tutkimuksissa.

Eläinlääkekomitean ilmaistua vakavan huolensa valmisteen käytöstä kaneille ja "avuksi *Chlamydia psittacin* aiheuttaman uuhien entsoottisten raskauden keskeytymisepidemioiden ehkäisyssä" myyntiluvan haltijat suostuivat poistamaan valmistetiedoista kaikki viittaukset kaneihin ja uuhien entsoottisiin raskauden keskeytymisiin.

Yksi nautojen ja lampaiden varoaikoihin liittyvä ongelma voi olla, että valmistetta annosteltaessa eläimelle umpikauden aikana jäämiä voi esiintyä maidossa päiviä vasikoinnin tai karitsoimisen jälkeen. Siksi valmisteyhteenvedon kohtaan 4.11, Varoajat, tulisi lisätä seuraavat varoituslauseet: (i) "Jos valmistetta annetaan lehmille niiden umpikauden aikana (valmisteyhteenvedon kohdan 4.7 mukaisesti), maitoa ei pidä käyttää ihmisravinnoksi ennen kuin 36 vuorokauden kuluttua vasikoinnista" ja (ii) "Jos valmistetta annetaan uuhille niiden umpikauden aikana (valmisteyhteenvedon kohdan 4.7 mukaisesti), maitoa ei pidä käyttää ihmisravinnoksi ennen kuin 18 vuorokauden kuluttua karitsoimisesta".

Tämän valmisteen hyöty-riskisuhteen käytettäessä naudoille ja lampaille katsotaan kokonaisuudessaan olevan suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset (katso liite III).

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- eläinlääkekomitea katsoi lausuntomenettelyn kohteena olevan valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistamisen
- eläinlääkekomitea arvioi myyntiluvan haltijan ehdottaman valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteen sekä muut toimitetut tiedot kokonaisuudessaan

eläinlääkekomitea suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedot, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Micotil 300 Injectie -injektioliuosta ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedo, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla.

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tilmikosiini 300 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlajit

Nauta ja lammas

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Nauta

Naudan hengitystieinfektioiden (BRD, bovine respiratory disease) hoito kun aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida*.

Interdigitaalisen nekrobasilloosin (sorkkavälin ajotulehdus) hoito.

Lammas

Hengitystietulehdusten hoito kun aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida*.

Lampaan sorkkavälin ajotulehduksen hoito kun aiheuttajana on *Dichelobacter nodosus* ja *Fusobacterium necrophorum*.

Lampaan akuutin mastiitin hoito kun aiheuttajana on *Staphylococcus aureus* ja *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa antaa suonensisäisesti.

Ei saa antaa lihakseen.

Ei saa antaa alle 15 kg painaville lampaille

Ei saa antaa kädellisille.

Ei saa antaa sioille.

Ei saa antaa hevosille ja aaseille.

Ei saa antaa vuohille.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Lammas

Kliinissä tutkimuksissa koskien lampaan akuuttia mastiittia, ei pystytty näyttämään bakteriologista paranemista, kun aiheuttajana olivat *Staphylococcus aureus* ja *Mycoplasma agalactiae*.

Ei saa antaa alle 15 kg painaville lampaille yliannostuksen aiheuttaman myrkytysriskin vuoksi. Lampaan painon tarkka määrittäminen on tärkeää yliannostuksen välttämiseksi. Enintään 2 ml suuruisen ruiskun käyttäminen parantaa tarkkaa annostelua.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Viralliset, kansalliset ja alueelliset mikrobilääkesuositukset on otettava huomioon valmistetta käytettäessä.

Automaattiruiskua ei saa käyttää vahinkoinjektion välttämiseksi. Tämän valmisteen käyttö tulee aina kun mahdollista perustua herkkyysmääritykseen.

Erityiset varotoimet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Käyttäjän turvallisuutta koskevat varoitukset:

**TILMIKOSIINI-INJEKTIO VOI OLLA IHMISELLE HENGENVAAARALLINEN –
ÄÄRIMMÄISTÄ VAROVAISUUTTA ON NOUDATETTAVA
VAHINKOINJEKTIOIDEN VÄLTÄMISEKSI. NOUDATA TARKASTI
JÄLJEMPÄNÄ OLEVIA ANTO-OHJEITA.**

- Tätä valmistetta saa antaa vain eläinlääkäri.
- Älä koskaan kanna mukanaasi ”tuotteen nimi (täytetään kansallisella tasolla)” -valmisteella täytettyä ruiskua, jossa on neula kiinnitettynä. Neula on kiinnitettävä ruiskuun vasta, kun ruiskua täytetään tai kun injektio annetaan. Muulloin pidä ruisku ja neula erillään.
- Älä käytä automaattiruiskua.
- Varmista, että eläintä (myös lähettyvillä olevia) pidetään asianmukaisesti kiinni.
- Älä työskentele yksin, kun käytät ”tuotteen nimi (täytetään kansallisella tasolla)” -valmistetta.
- Jos vahingossa injektioit itseesi valmistetta, KÄÄNNY VÄLITTÖMÄSTI LÄÄKÄRIN PUOLEEN ja ota mukaasi injektiopullo tai pakkausseloste. Laita injektiokohdan päälle kylmäpakkaus (ei jätä suoraan iholle).

Käyttäjän turvallisuutta koskevat lisävaroitukset:

- Vältä valmisteen joutumista silmiin ja iholle. Huuhtelee välittömästi kaikki roiskeet iholta ja silmistä vedellä.
- Ihokosketus voi aiheuttaa herkistymistä. Pese kädet käytön jälkeen.

HUOMAUTUS LÄÄKÄRILLE

**TILMIKOSIININ INJEKTOINTI IHMISEEN ON YHDISTETTY
KUOLEMANTAPAUKSIIN.**

Toksisuus, jonka oletetaan perustuvan kalsiumkanavien salpautumiseen, kohdistuu verenkiertojärjestelmään. Suonensisäisesti annettavaa kalsiumkloridia tulisi harkita ainoastaan, jos altistuminen tilmikosiinille on varmistettu.

Tilmikosiini aiheutti tutkimuksissa koirilla supistusvoimaa vähentävän (negatiivisen inotrooppisen) vaikutuksen ja siitä johtuvan takykardian sekä systeemisen valtimopaineen ja valtimon pulssipaineen laskun.

ÄLÄ ANNA ADRENALIINIA TAI BEETASALPAAJIA, KUTEN PROPRANOLOLIA.

Sioilla adrenaliini lisää tilmikosiinin hengenvaarallisuutta.

Koiralle suonensisäisesti annettulla kalsiumkloridilla oli positiivinen vaikutus vasemman kammion inotrooppiseen tilaan, ja se paransi hieman verenpainetta ja takykardiaa.

Prekliinisten tulosten ja yksittäisen kliinisen raportin mukaan kalsiumkloridi-infuusio saattaa auttaa vähentämään tilmikosiinin aiheuttamia verenpaine- ja sykemuutoksia ihmisellä.

Positiivisen inotrooppisen vaikutuksensa vuoksi dobutamiinin antoa tulisi harkita, vaikkei sillä olekaan vaikutusta takykardiaan.

Verenkiertojärjestelmää tulee seurata tarkasti oireenmukaista hoitoa antaen, sillä tilmikosiini säilyy kudoksissa useita päiviä.

Tälle valmisteelle altistuneita potilaita hoitavia lääkäreitä neuvotaan ottamaan yhteyttä hoitotoimenpiteitä koskevissa asioissa kansalliseen myrkytystietokeskukseen soittamalla numeroon: **...asianmukainen kansallinen puhelinnumero (täytetään kansallisella tasolla)**

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Injektiokohdassa voi joskus esiintyä pehmytkudoksen turvotusta joka häviää 5-8 päivän kuluessa. Harvoissa tapauksissa on havaittu makailua sekä koordinaation häiriöitä ja kouristuksia.

Kuolemantapauksia naudalla on todettu yhden laskimonsisäisen annoksen (5 mg/elopainokilo) sekä 72 tunnin välein annettavien nahanalaisten injektoiden (150 mg/elopainokilo) jälkeen. Sioille lihakseen annettu injektio annoksella 20 mg/elopainokilo on aiheuttanut kuolemia. Lampaita on kuollut yhden laskimonsisäisen injektion (7,5 mg/elopainokilo) jälkeen.

4.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden aikana ei ole selvitetty.

Käytetään ainoastaan hoidosta vastaavan eläinlääkärin tekemän hyöty/haitta-arvion perusteella.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Makrolidien ja ionoforien vuorovaikutusta on havaittu tietyissä eläinlajeissa.

4.9 Annostus ja antotapa

Vain nahanalaisesti.

10 mg tilmikosiinia elopainokiloa kohti (vastaa 1 ml:aa ”valmisteen nimi (saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla)”-valmistetta 30 elopainokiloa kohti).

Nauta:

Antotapa:

Vedä tarvittava annos injektiopullosta ja irrota ruisku neulasta jättäen neula injektiopulloon. Kun käsiteltävänä on joukko eläimiä, jätä neula injektiopulloon seuraavien annosten pullosta ruiskuun vetämistä varten. Pidä eläin paikoillaan ja työnnä erillinen neula nahanalaisesti ihopoimuun, mieluiten rintakehän päälle lavan taakse. Kiinnitä ruisku neulaan ja ruiskuta annos ihopoimun pohjaan. Älä ruiskuta yhteen injektiokohtaan enempää kuin 20 ml.

Lampaat:**Antotapa:**

Lampaan painon tarkka määrittäminen on tärkeää yliannostuksen välttämiseksi. Enintään 2 ml suuruisen ruiskun käyttäminen edistää annostelun tarkkuutta.

Vedä tarvittava annos injektiopullosta ja irrota ruisku neulasta jättäen neula injektiopulloon. Pidä lammas paikoillaan samalla kun nojaat eläimen yli ja työnnä erillinen neula nahan alle ihopoimuun rintakehän päälle lavan taakse. Kiinnitä ruisku neulaan ja ruiskuta annos ihopoimuun pohjaan. Älä ruiskuta yhteen injektiokohtaan enempää kuin 2 ml.

Jos merkkejä parantumisesta ei ole havaittavissa 48 tunnissa, diagnoosi tulee vahvistaa.

Vältä injektiopullon kontaminoitumista. Injektiopulloa tulee tarkastella näkyvien valmisteeseen kuulumattomien hiukkasten ja/tai poikkeavan ulkonäön varalta. Jos havaitset sellaista, hävitä injektiopullo.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Naudalle nahanalaiset injektiot annoksilla 10, 30 ja 50 mg/elopainokilo toistettuna kolmesti 72 tunnin välein eivät aiheuttaneet kuolemaa. Injektiokohtaan kehittyi odotetusti ödeema. Ainoa muutos joka todettiin ruumiinavauksen yhteydessä, oli sydänlihaksen kuolio ryhmässä jota hoidettiin annoksella 50 mg/elopainokilo.

Nahanalaisesti 72 tunnin välein annetut annokset, jotka olivat suuruudeltaan 150 mg/elopainokilo, aiheuttivat kuoleman. Injektiokohdan ödeemaa havaittiin ja ainoa ruumiinavauksen yhteydessä havaittu vamma oli sydänlihaksen vähäinen kuolio. Muita havaittuja oireita olivat liikuntavaikeudet, pienentynyt ruokahalu ja takykardia.

Lampaalle annetut yksittäiset injektiot (noin 30 mg/elopainokilo) saattavat aiheuttaa hengityksen lievää tihentymistä. Suuremmat annokset (150 mg/elopainokilo) aiheuttivat ataksiaa, uneliaisuutta ja kyvyttömyyden nostaa päätä.

Yksi yksittäinen laskimonsisäinen injektio naudalla annoksella 5 mg/elopainokilo ja lampaalla annoksella 7,5 mg/elopainokilo aiheutti kuolemia.

4.11 Varo aika**Nautakarja:**

Teurastus: 70 vrk

Maito: 36 vrk

Jos valmistetta annetaan lehmille ummessaoloaikana tai tiineille hiehoille (edellä olevan kohdan 4.7 mukaisesti), maitoa ei saa käyttää elintarvikkeeksi ennen kuin poikimisesta on kulunut 36 päivää.

Lammas:

Teurastus: 42 vrk

Maito: 18 vrk

Jos valmistetta annetaan uuhille ummessaoloaikana tai tiineille uuhille (edellä olevan kohdan 4.7 mukaisesti), maitoa ei saa käyttää elintarvikkeeksi ennen kuin karitsoimisesta on kulunut 18 päivää.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiseen käyttöön tarkoitetut bakteerilääkkeet, makrolidit.
ATCvet-koodi: QJ01FA91

5.1 Farmakodynamiikka

Tilmikosiini on etupäässä bakteereita tappava puolisynteettinen makrolidi-ryhmän antibiootti. Sen uskotaan vaikuttavan proteiinisynteesiin. Sillä on bakteriostaattinen vaikutus, mutta suurina annoksina se saattaa olla bakterisidinen. Bakteereita tappava vaikutus kohdistuu etupäässä Gram-positiivisia ja tiettyjä Gram-negatiivisia mikro-organismeja vastaan, sekä nautaeläinten ja lampaiden mykoplasmaa vastaan. Sen vaikutuksen on todettu toimivan erityisesti seuraavia mikro-organismeja vastaan:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* ja nautaeläinten ja lampaiden *Mycoplasma*.

Lähimenneisyydessä (2009–2012) eristettyjen eurooppalaisten, nautaeläinten hengitystiesairaudesta peräisin olevien kenttäkantojen pienin mikrobien kasvua estävä pitoisuus.

Bacteria spp	MIC (µg/ml) – arvoalue	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

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) on asettanut raja-arvot tilmikosiinille käytettäväksi naudan *M. haemolytica* -bakteeria vastaan ja erityisesti naudan hengitystieinfektioihin seuraavasti: ≤ 8 µg/ml = herkkä, 16 µg/ml = osittain herkkä ja ≥ 32 µg/ml = resistentti. CLSI:llä ei ole tällä hetkellä raja-arvoja naudan *P. multocida* -bakteerille. Sian *P. multocida* -bakteerin raja-arvot, erityisesti sian hengitystieinfektioissa, ovat seuraavat: ≤16 µg/ml = herkkä ja ≥ 32 µg/ml = resistentti.

Tieteelliset todisteet viittaavat makrolidien synergiseen toimintaan isäntäeläimen immuunijärjestelmän kanssa. Makrolidit näyttävät tehostavan fagosyyttien bakteereita tappavaa toimintaa.

Sydän on suun kautta tai parenteraalisesti annetun tilmikosiinin aiheuttaman myrkyllisyyden kohde-elin. Pääasiallinen vaikutus sydämeen on sykkeen nousu (takykardia) ja pienentynyt supistuskky (negatiivinen inotropia). Verenkiertojärjestelmään kohdistuva toksisuus saattaa johtua kalsiumkanavien salpautumisesta.

Koirille annetulla CaCl₂-hoidolla oli positiivinen vaikutus vasemman kammion tilmikosiinin aiheuttamaan inotrooppiseen tilaan ja se kohensi tietyissä määrin verenpainetta ja sykettä. Dobutamiini vähensi osittain tilmikosiinin aiheuttamaa negatiivista inotrooppista vaikutusta koirilla. Beetasalpaajat kuten propranololi pahensi tilmikosiinin aiheuttamaa negatiivista inotropiaa koirilla.

Sian lihakseen annettu tilmikosiini-injektio (10 mg/elopainokilo) aiheutti hengityksen tihenemistä, oksentelua ja kouristuksia; 20 mg/elopainokiloa aiheutti kuoleman kolmella neljästä siasta, ja 30 mg/elopainokiloa aiheutti kuoleman kaikissa neljässä koe-eläimessä (sika). Laskimonsisäisesti sialle annettu tilmikosiini-injektio annoksella 4,5–5,6 mg/elopainokilo, ja sitä seuraava laskimonsisäinen 1 ml:n adrenaliini -injektio (1/1 000) 2–6 kertaa, aiheutti jokaisen kuuden injektion saaneen sian kuoleman. Siat, jotka saivat tilmikosiinia laskimonsisäisesti annoksina 4,5–5,6 mg/elopainokilo ilman adrenaliinia, selviytyivät hengissä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että suonensisäisesti annettava adrenaliini saattaa olla vasta-aiheista.

Ristiresistenssiä on havaittu tilmikosiinin ja muiden makrolidien ja linkomysiinin välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Aiheesta on tehty useita tutkimuksia. Vasikoille ja lampaille ohjeiden mukaisesti nahanalaisena injektiona dorsolateraalisen rintakehän alueelle annettuna saatiin seuraavat tulokset:

	Annos	Tmax	Cmax
Nauta: Vastasyntyneet vasikat Nuorkarja	10 mg/painokilo 10 mg/painokilo	1 tunti 1 tunti	1,55 µg/ml 0,97 µg/ml
Lammas 40 kg painoinen eläin 28–50 kg painoinen eläin	10 mg/painokilo 10 mg/painokilo	8 tuntia 8 tuntia	0,44 µg/ml 1,18 µg/ml

Jakaantuminen: Ihonalaisena injektiona annettu tilmikosiini jakautuu kaikkialle kehoon, mutta sitä esiintyy keuhkoissa erityisen suurina pitoisuuksina.

Metaboloituminen: Useista muodostuneista metaboliiteista vallitsevin on T1 (N-demetyylitilmikosiini). Suurin osa tilmikosiinista erittyy kuitenkin muuttumattomana.

Eliminaatio: Nahanalaisena injektiona annettu tilmikosiini erittyy etupäässä sapen kautta ulosteeseen, mutta pieni määrä erittyy virtsan kautta. Nahanalaisena injektiona annetun tilmikosiinin puoliintumisaika on naudalla 2–3 päivää.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli
Fosforihappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattoman myyntipakkauksen kesto aika: 2 vuotta
Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 päivää

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä suojassa suoralta auringonvalolta.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Ruskeankeltaiset 25 ml:n, 50 ml:n, 100 ml:n tai 250 ml:n injektiopullot (tyyppiä I tai tyyppiä II), jotka on suljettu kumitulpalla ja alumiinisuojusta. Jokainen injektiopullo on pakattu pahvipakkaukseen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Eläinlääkkeitä ei tule hävittää jätevesien mukana eikä viemäriverkoston kautta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla.

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla.

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla.

MYyntiä, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

Pahvipakkaus

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUUT AINEET

Tilmikosiini 300 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioliuos

4. PAKKAUSKOKO

25 ml

50 ml

100 ml

250 ml

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta ja lammas

6. KÄYTTÖAIHEET

Nauta

Naudan hengitystieinfektioiden (BRD, bovine respiratory disease) hoito kun aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida*.

Interdigitaalisen nekrobasilloosin hoito.

Lammas

Hengitystietulehdusten hoito kun aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida*.

Lampaan sorkkavälin ajotulehduksen hoito kun aiheuttajana on *Dichelobacter nodosus* ja *Fusobacterium necrophorum*.

Lampaan akuutin mastiitin hoito kun aiheuttajana on *Staphylococcus aureus* ja *Mycoplasma agalactiae*.

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

VAIN NAHANALAISESTI.

Lue taitettava etiketti tai pakkausseloste ennen käyttöä.

Viralliset, kansalliset ja alueelliset mikrobilääkesuositukset on otettava huomioon valmistetta käytettäessä.

Automaattiruiskua ei pidä käyttää vahinkoinjektion välttämiseksi.

Valmisteen käytön tulee perustua herkkyysmäärittelyyn.

Vältä injektiopullon kontaminoitumista. Injektiopulloa tulee tarkastella näkyvien valmisteeseen kuulumattomien hiukkasten ja/tai poikkeavan ulkonäön varalta. Jos havaitset sellaista, hävitä injektiopullo.

10 mg tilmikosiinia elopainokiloa kohti (vastaa 1 ml:aa ”valmisteen nimi (täytetään kansallisella tasolla)”-valmistetta 30 elopainokiloa kohti).

Ei saa käyttää alle 15 kg painavien lampaiden hoitoon yliannostuksen aiheuttaman myrkytysriskin vuoksi.

Lampaan painon tarkka määrittäminen on tärkeää yliannostuksen välttämiseksi. Enintään 2 ml suuruisen ruiskun käyttäminen parantaa annostelun tarkkuutta.

Jos merkkejä parantumisesta ei ole havaittavissa 48 tunnissa, diagnoosi tulee vahvistaa.

8. VAROAIKA

Nauta:

Teurastus: 70 vrk

Maito: 36 vrk

Lammas:

Teurastus: 42 vrk

Maito: 18 vrk

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

Ei saa antaa suonensisäisesti. Naudalle ja lampaalle suonensisäinen injektio on aiheuttanut kuoleman.

Ei saa antaa lihakseen.

Ei saa antaa alle 15 kg painaville karitsoille.

Ei saa antaa hevosille, aaseille, sioille, vuohille eikä kädellisille. Vuohille ja sioille injektionä annettu valmiste on johtanut kuolemaan.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa on yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineista.

Käyttäjän turvallisuutta koskevat varoitukset

**TILMIKOSIINI-INJEKTIO VOI OLLA IHMISELLE HENGENVAAARALLINEN –
ÄÄRIMMÄISTÄ VAROVAISUUTTA ON NOUDATETTAVA
VAHINKOINJEKTIOIDEN VÄLTÄMISEKSI. NOUDATA TARKASTI
JÄLJEMPÄNÄ OLEVIA ANTO-OHJEITA.**

- Tätä valmistetta saa antaa vain eläinlääkäri.
- Älä koskaan kanna mukanaasi ”tuotteen nimi (täytetään kansallisella tasolla)” -valmisteella täytettyä ruiskua, jossa on neula kiinnitettynä. Neula on kiinnitettävä ruiskuun vasta, kun ruiskua täytetään tai kun injektio annetaan. Muulloin pidä aina ruisku ja neula erillään.
- Älä käytä automaattiruiskua.
- Varmista, että eläintä (myös lähettyvillä olevia) pidetään asianmukaisesti kiinni.
- Älä työskentele yksin, kun käytät ”tuotteen nimi (täytetään kansallisella tasolla)” -valmistetta.

- Jos vahingossa injektoit itseesi valmistetta, KÄÄNNY VÄLITTÖMÄSTI LÄÄKÄRIN PUOLEEN ja ota mukaasi injektiopullo tai pakkausseloste. Laita injektiokohdan päälle kylmäpakkaus (ei jätä suoraan iholle).

HUOMAUTUS LÄÄKÄRILLE: ks. tiedot etiketin sisäpuolelta tai pakkausselosteesta.

Käyttäjän turvallisuutta koskevat lisävaroitukset:

- Vältä valmisteen joutumista silmiin ja iholle. Huuhtelee välittömästi kaikki roiskeet iholta ja silmistä vedellä.
- Ihokosketus voi aiheuttaa herkistymistä. Pese kädet käytön jälkeen.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käytä lävistetty pakkaus 28 päivän kuluessa.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä suojassa suoralta auringonvalolta.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

13. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille.

Vain eläinlääkärin määräyksestä.

14. MERKINTÄ ”EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

Lasinen injektiopullo – peruspäällyserkintä (taitettavan päällyserkinnän tiedot ovat samat kuin pakkausselosteen tiedot)

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUUT AINEET

Tilmikosiini 300 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioliuos

4. PAKKAUSKOKO

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta ja lammas

6. KÄYTTÖAIHEETNauta

Naudan hengitystieinfektioiden (BRD, bovine respiratory disease) hoito kun aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida*.

Interdigitaalisen nekrobasilloosin hoito.

Lampaat

Hengitystietulehdusten hoito kun aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida*.

Lampaan sorkkavälin ajotulehduksen hoito kun aiheuttajana on *Dichelobacter nodosus* ja *Fusobacterium necrophorum*.

Lampaan akuutin mastiitin hoito kun aiheuttajana on *Staphylococcus aureus* ja *Mycoplasma agalactiae*.

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

VAIN NAHANALAISESTI.

Lue taitettava etiketti tai pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA

Ks. tiedot taitettavasta etiketistä tai pakkausselosteesta

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

Käyttäjän turvallisuutta koskevat varoitukset

**TILMIKOSIINI-INJEKTIO VOI OLLA IHMISELLE HENGENVAAARALLINEN –
ÄÄRIMMÄISTÄ VAROVAISUUTTA ON NOUDATETTAVA
VAHINKOINJEKTIOIDEN VÄLTÄMISEKSI. NOUDATA TARKASTI
JÄLJEMPÄNÄ OLEVIA ANTO-OHJEITA.**

- Tätä valmistetta saa antaa vain eläinlääkäri.
- Älä koskaan kanna mukasi ”tuotteen nimi (täytetään kansallisella tasolla)” -valmisteella täytettyä ruiskua, jossa on neula kiinnitettynä. Neula on kiinnitettävä ruiskuun vasta, kun ruiskua täytetään tai kun injektio annetaan. Pidä aina ruisku ja neula erillään.
- Älä käytä automaattiruiskua.
- Varmista, että eläintä (myös lähettyvillä olevia) pidetään asianmukaisesti kiinni.
- Älä työskentele yksin, kun käytät ”tuotteen nimi (täytetään kansallisella tasolla)” -valmistetta.
- Jos vahingossa injektioit itseesi valmistetta, KÄÄNNY VÄLITTÖMÄSTI LÄÄKÄRIN PUOLEEN ja ota mukaasi injektiopullo tai pakkausseloste. Laita injektiokohdan päälle kylmäpakkaus (ei jätä suoraan iholle).

HUOMAUTUS LÄÄKÄRILLE: ks. tiedot etiketin sisäpuolelta tai pakkausselosteesta.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käytä 28 päivän kuluessa avaamisesta.

Hävituspvm.....

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä suojassa suoralta auringonvalolta.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

13. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille.

Vain eläinlääkärin määräyksestä.

14. MERKINTÄ ”EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla.

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla.

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Valmisteen nimi (saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla)

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Tilmikosiini 300 mg/ml

4. KÄYTTÖAIHEET

Nauta

Naudan hengitystieinfektioiden (BRD, bovine respiratory disease) hoito kun aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida*.

Sorkkavälin ajotulehduksen hoito.

Lammas

Hengitystietulehdusten hoito kun aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida*.

Lampaan sorkkavälin ajotulehduksen hoito kun aiheuttajana on *Dichelobacter nodosus* ja *Fusobacterium necrophorum*.

Lampaan akuutin utaretulehduksen hoito kun aiheuttajana on *Staphylococcus aureus* ja *Mycoplasma agalactiae*.

5. VASTA-AIHEET

Ei saa antaa suonensisäisesti.

Ei saa antaa lihakseen.

Ei saa antaa alle 15 kg painaville lampaille

Ei saa antaa kädellisille.

Ei saa antaa sioille.

Ei saa antaa hevosille ja aaseille

Ei saa antaa vuohille.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa on yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineista.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Injektiokohdassa voi joskus esiintyä pehmytkudoksen turvotusta joka häviää 5-8 päivän kuluessa. Harvoissa tapauksissa on havaittu makailua sekä koordinaation häiriöitä ja kouristuksia.

Kuolemantapauksia naudalla on todettu yhden laskimonsisäisen annoksen (5 mg/elopainokilo) sekä 72 tunnin välein annettavien nahanalaisten injektioiden (150 mg/elopainokilo) jälkeen. Sioille lihakseen annettu injektio annoksella 20 mg/elopainokilo on aiheuttanut kuolemia. Lampaita on kuollut yhden laskimonsisäisen injektion (7,5 mg/elopainokilo) jälkeen.

Jos havaitset vakavia vaikutuksia tai joitakin muita sellaisia vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Nauta ja lammas.

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

VAIN NAHANALAISESTI.

10 mg tilmikosiinia elopainokiloa kohti (vastaa 1 ml:aa ”*valmisteen nimi (täytetään kansallisella tasolla)*”-valmistetta 30 elopainokiloa kohti).

Nauta:

Antotapa:

Vedä tarvittava annos injektiopullosta ja irrota ruisku neulasta jättäen neula injektiopulloon. Kun käsiteltävänä on joukko eläimiä, jätä neula injektiopulloon seuraavien annosten pullosta ruiskuun vetämistä varten. Pidä eläin paikoillaan ja työnnä erillinen neula nahan alle ihopoimuun rintakehän päälle lavan taakse. Kiinnitä ruisku neulaan ja ruiskuta annos ihopoimun pohjaan. Älä ruiskuta yhteen injektiokohtaan enempää kuin 20 ml.

Lammas:

Antotapa:

Lampaan painon tarkka määrittäminen on tärkeää yliannostuksen välttämiseksi. Enintään 2 ml suuruisen ruiskun käyttäminen edistää annostelun tarkkuutta.

Vedä tarvittava annos injektiopullosta ja irrota ruisku neulasta jättäen neula injektiopulloon. Pidä lammas paikoillaan samalla kun nojaat eläimen yli ja työnnä erillinen neula nahan alle ihopoimuun rintakehän päälle lavan taakse. Kiinnitä ruisku neulaan ja ruiskuta annos ihopoimun pohjaan. Älä ruiskuta yhteen injektiokohtaan enempää kuin 2 ml.

9. ANNOSTUSOHJEET

Viralliset, kansalliset ja alueelliset mikrobilääkesuositukset on otettava huomioon valmistetta käytettäessä.

Automaattiruiskua ei pidä käyttää vahinkoinjektion välttämiseksi.

Valmisteiden käytön tulee perustua herkkyysmäärittelyyn.

Jos merkkejä parantumista ei ole havaittavissa 48 tunnissa, diagnoosi tulee vahvistaa.

Vältä injektiopullon saastumista. Älä käytä ”*valmisteen nimi (saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla)*”-valmistetta, jos huomaat valmisteeseen kuulumattomia hiukkasia ja/tai poikkeavan ulkonäön.

10. VAROAIKA

Nauta:

Teurastus: 70 vrk

Maito: 36 vrk

Jos valmistetta annetaan lehmille ummessaoloaikana tai tiineille hiehoille (edellä olevan kohdan 4.7 mukaisesti), maitoa ei saa käyttää elintarvikkeeksi ennen kuin poikimisesta on kulunut 36 päivää.

Lammas:

Teurastus: 42 vrk

Maito: 18 vrk

Jos valmistetta annetaan uuhille ummessaoloaikana tai tiineille uuhille (edellä olevan kohdan 4.7 mukaisesti), maitoa ei saa käyttää elintarvikkeeksi ennen kuin karitsoimisesta on kulunut 18 päivää.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Säilytä suojassa suoralta auringonvalolta.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta eräntymispäivän jälkeen, joka on ilmoitettu etiketissä Käyt. viim. jälkeen.

Avatun pakkauksen kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 28 päivää

Älä käytä ”valmisteen nimi (saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla)” -valmistetta, jos huomaat valmisteeseen kuulumattomia hiukkasia ja/tai poikkeavan ulkonäön.

12. ERITYISVAROITUKSET

Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Lammas

Kliinisissä tutkimuksissa koskien lampaan akuuttia utaretulehdusta, ei pystytty näyttämään bakteriologista paranemista, kun aiheuttajana olivat *Staphylococcus aureus* ja *Mycoplasma agalactiae*.

Ei saa antaa alle 15 kg painaville lampaille yliannostuksen aiheuttaman myrkytysriskin vuoksi. Lampaan painon tarkka määrittäminen on tärkeää yliannostuksen välttämiseksi. Enintään 2 ml suuruisen ruiskun käyttäminen parantaa tarkkaa annostelua.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Käyttäjän turvallisuutta koskevat varoitukset

**TILMIKOSIINI-INJEKTIO VOI OLLA IHMISELLE HENGENVAAARALLINEN –
ÄÄRIMMÄISTÄ VAROVAISUUTTA ON NOUDATETTAVA
VAHINKOINJEKTIOIDEN VÄLTÄMISEKSI. NOUDATA TARKASTI
JÄLJEMPÄNÄ OLEVIA ANTO-OHJEITA.**

- Tätä valmistetta saa antaa vain eläinlääkäri.
- Älä koskaan kanna mukanaasi ”tuotteen nimi (täytetään kansallisella tasolla)” -valmisteella täytettyä ruiskua, jossa on neula kiinnitettynä. Neula on kiinnitettävä ruiskuun vasta, kun ruiskua täytetään tai kun injektio annetaan. Muulloin pidä aina ruisku ja neula erillään.
- Älä käytä automaattiruiskua.

- Varmista, että eläintä (myös lähettyvillä olevia) pidetään asianmukaisesti kiinni.
- Älä työskentele yksin, kun käytät ”tuotteen nimi (täytetään kansallisella tasolla)” - valmistetta.
- Jos vahingossa injektoit itseesi valmistetta, KÄÄNNY VÄLITTÖMÄSTI LÄÄKÄRIN PUOLEEN ja ota mukaasi injektiopullo tai pakkausseloste. Laita injektiokohdan päälle kylmäpakkaus (ei jätä suoraan iholle).

Käyttäjän turvallisuutta koskevat lisävaroitukset:

- Vältä valmisteen joutumista silmiin ja iholle. Huuhtelee välittömästi kaikki roiskeet iholta ja silmistä vedellä.
- Ihokosketus voi aiheuttaa herkistymistä. Pese kädet käytön jälkeen.

HUOMAUTUS LÄÄKÄRILLE

TILMIKOSIININ INJEKTOINTI IHMISEEN ON YHDISTETTY KUOLEMANTAPAUKSIIN.

Toksisuus, jonka oletetaan pohjautuvan kalsiumkanavien salpautumiseen, kohdistuu verenkiertojärjestelmään. Suonensisäisesti annettavaa kalsiumkloridia tulisi harkita ainoastaan, jos altistuminen tilmikosiinille on varmistettu.

Tilmikosiini aiheutti tutkimuksissa koirilla supistusvoimaa vähentävän (negatiivisen inotrooppisen) vaikutuksen ja siitä johtuvan takykardian sekä systeemisen valtimopaineen ja valtimon pulssipaineen laskun.

ÄLÄ ANNA ADRENALIINIA TAI BEETASALPAAJIA, KUTEN PROPRANOLOLIA.

Sioilla adrenaliini lisää tilmikosiinin hengenvaarallisuutta.

Koiralle suonensisäisesti annetulla kalsiumkloridilla oli positiivinen vaikutus vasemman kammion inotrooppiseen tilaan, ja se paransi hieman verenpainetta ja takykardiaa.

Prekliinisten tulosten ja yksittäisen kliinisen raportin mukaan kalsiumkloridi-infuusio saattaa auttaa vähentämään tilmikosiinin aiheuttamia verenpaine- ja sykemuutoksia ihmisellä.

Positiivisen inotrooppisen vaikutuksensa vuoksi dobutamiinin antoa tulisi harkita, vaikkei sillä olekaan vaikutusta takykardiaan.

Verenkiertojärjestelmää tulee seurata tarkasti oireenmukaista hoitoa antaen, sillä tilmikosiini säilyy kudoksissa useita päiviä.

Tälle valmisteelle altistuneita potilaita hoitavia lääkäreitä neuvotaan ottamaan yhteyttä hoitotoimenpiteitä koskevissa asioissa kansalliseen myrkytystietokeskukseen soittamalla numeroon: ...**asianmukainen kansallinen puhelinnumero (täytetään kansallisella tasolla)**

Tiineys:

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineillä eläimillä ei ole selvitetty.

Käytetään ainoastaan hoidosta vastaavan eläinlääkärin tekemän hyöty/haitta-arvion perusteella.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Naudalle nahanalaiset injektiot annoksilla 10, 30 ja 50 mg/elopainokilo toistettuna kolmesti 72 tunnin välein eivät aiheuttaneet kuolemaa. Injektiokohtaan kehittyi odotetusti turvotus. Ainoa muutos joka todettiin ruumiinavauksen yhteydessä, oli sydänlihaksen kuolio ryhmässä jota hoidettiin annoksella 50 mg/elopainokilo.

Nahanalaisesti 72 tunnin välein annetut annokset, jotka olivat suuruudeltaan 150 mg/elopainokilo, aiheuttivat kuoleman. Injektiokohdan turvotusta havaittiin ja ainoa ruumiinavauksen yhteydessä havaittu vaurio oli sydänlihaksen vähäinen kuolio. Muita havaittuja oireita olivat liikuntavaikeudet, pienentynyt ruokahalu ja sydämen lyöntitiheyden nousu.

Lampaalle annetut yksittäiset injektiot (noin 30 mg/elopainokilo) saattavat aiheuttaa hengityksen lievää tihentymistä. Suuremmat annokset (150 mg/elopainokilo) aiheuttivat horjumista, uneliaisuutta ja kyvyttömyyden nostaa päätä.

Yksi yksittäinen laskimonsisäinen injektio naudalla annoksella 5 mg/elopainokilo ja lampaalla annoksella 7,5 mg/elopainokilo aiheutti kuolemia.

Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Käyttämättä jäänyt valmiste toimitetaan hävitettäväksi apteekkiin tai ongelmajätelaitokselle. Kysy eläinlääkärisi neuvoa tarpeettomiksi käyneiden lääkeaineiden hävittämisestä. Nämä toimet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla.

15. MUUT TIEDOT

”Valmisteen nimi (saatetaan valmiiksi kansallisella tasolla)”-valmiste on ruskeankeltaisissa 25 ml:n, 50 ml:n, 100 ml:n tai 250 ml:n injektiopulloissa (tyyppiä I tai tyyppiä II), jotka on suljettu kumitulpalla ja alumiinisuojalla. Jokainen injektiopullo on pakattu pahvipakkaukseen. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.