

Allegato I

**Elenco dei nomi, forme farmaceutiche, dosaggio del
medicinale veterinario, specie animali, via di
somministrazione, titolari dell'autorizzazione all'immissione
in commercio negli Stati Membri**

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels AUSTRIA	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Iniezione sottocutanea
Belgio	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIO	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini	Iniezione sottocutanea
Repubblica Ceca	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Iniezione sottocutanea
Germania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen GERMANIA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Iniezione sottocutanea
Francia	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCIA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Iniezione sottocutanea
Grecia	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini	Iniezione sottocutanea

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Spagna	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPAGNA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Iniezione sottocutanea
Ungheria	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Iniezione sottocutanea
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL REGNO UNITO	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini	Iniezione sottocutanea
Italia	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITALIA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini, conigli	Iniezione sottocutanea
Paesi Bassi	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAESI BASSI	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini	Iniezione sottocutanea
Portogallo	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTOGALLO	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Iniezione sottocutanea

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Regno Unito	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL REGNO UNITO	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini	Iniezione sottocutanea

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del
riassunto delle caratteristiche del prodotto,
dell'etichettatura e del foglio illustrativo**

Riassunto generale della valutazione scientifica di Micotil 300 mg/ml Injectie e denominazioni associate (Vedere allegato I)

1. Introduzione

Micotil 300 Injectie è una soluzione iniettabile contenente tilmicosina, con un dosaggio di 300 mg per ml. La tilmicosina è un antibiotico macrolide sintetizzato dalla tilosina, dotato di uno spettro antibatterico simile alla tilosina, con spiccata attività nei confronti di *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*. Micotil 300 Injectie e denominazioni associate sono medicinali veterinari autorizzati per l'uso nelle specie di destinazione bovini, ovini e conigli, per il trattamento di varie infezioni causate da microrganismi sensibili alla tilmicosina.

In data 24 aprile 2012, i Paesi Bassi hanno inviato una notifica di deferimento, ai sensi dell'articolo 34(1) della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche, al CVMP/Agenzia europea dei medicinali per Micotil 300 mg/ml Injectie e denominazioni associate. I Paesi Bassi hanno deferito la questione a causa delle divergenti decisioni nazionali adottate dagli Stati membri dell'UE, che hanno prodotto discrepanze nelle informazioni sul prodotto per Micotil 300 mg/ml Injectie e denominazioni associate.

Le principali aree di disaccordo nei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) esistenti riguardano:

- specie di destinazione;
- indicazioni;
- posologia;
- tempo di attesa.

2. Discussione dei dati disponibili

Bovini

I dati microbiologici *in vitro* su tilmicosina relativi a isolati europei di malattia respiratoria nei bovini sono stati presentati per diversi periodi (2002-2004; 2004-2006 e 2009-2013). La concentrazione minima inibitoria (MIC) misurata in questi isolati non ha evidenziato un aumento dei livelli di MIC per *Pasteurella multocida* (il 97% degli isolati era sensibile alla tilmicosina); pertanto, sulla base dei dati forniti, non è stato possibile osservare una tendenza all'aumento della resistenza di uno dei principali patogeni per le malattie respiratorie nei bovini. Si è potuto osservare un leggero aumento dei livelli di MIC per gli isolati di *Mannheimia haemolytica* nell'ultimo decennio; la maggior parte degli isolati (83%) era clinicamente sensibile alla tilmicosina. I dati della MIC₉₀ derivati da ceppi europei isolati di recente dovrebbero essere inclusi nel paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche dell'RCP.

Numerosi studi sul campo, con l'impiego di vitelli di varie età naturalmente infetti da polmonite, condotti oltre 20 anni fa, hanno indicato che la tilmicosina non è inferiore rispetto ad altri controlli positivi, ovvero antibiotici a lunga durata d'azione o associazioni di due antibiotici. L'analisi batteriologica di tamponi nasali e tessuti polmonari in questi studi ha identificato in *M. haemolytica* e *P. multocida* le principali cause di polmonite nei vitelli.

Il comitato ha ritenuto che l'indicazione proposta "trattamento delle infezioni del tratto respiratorio causate da *M. haemolytica* e *P. multocida*" fosse sufficientemente corroborata dai dati.

Riguardo a *Haemophilus (Actinobacillus)* e *Mycoplasma*, il comitato ha ritenuto insufficienti i dati per comprovare questi due patogeni e i titolari dell'AIC hanno accettato di eliminare *Haemophilus (Actinobacillus)* e *Mycoplasma* dall'indicazione nelle affezioni respiratorie per i bovini.

Non erano stati forniti dati a sostegno del termine "controllo". Inoltre, il testo dell'indicazione proposta "...e altri microrganismi sensibili alla tilmicosina" non è conforme alle raccomandazioni espresse nel documento di riflessione del CVMP su macrolidi, lincosamidi e streptogramine (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ e non rispetta la linea guida del CVMP sull'RCP per gli antimicrobici (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Pertanto, sulla base dei dati disponibili, il comitato ha ritenuto che l'indicazione per le affezioni respiratorie accettabile e più accuratamente descritta per i bovini, alla dose raccomandata di 10 mg/kg di peso corporeo, dovesse essere: "Trattamento delle malattie respiratorie dei bovini associate a *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*".

Per quanto concerne il trattamento della necrobacillosi interdigitale nei bovini, gli studi *in vitro* hanno dimostrato che i valori di MIC (MIC₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) della maggior parte dei ceppi patogeni principali responsabili di tale malattia nei bovini, ad eccezione delle infezioni da *treponema*, possono essere raggiunti nel grasso sottocutaneo dopo una singola iniezione sottocutanea di tilmicosina a una dose di 10 mg/kg di peso corporeo.

Gli studi clinici hanno utilizzato bovini naturalmente infetti da necrobacillosi interdigitale senza una diagnosi batteriologica. L'intensità di dose raccomandata di 5-10 mg/kg di peso corporeo sembra giustificata sulla base dei dati disponibili; tuttavia, gli studi di farmacocinetica associati agli studi sulla MIC *in vitro* suggeriscono che una dose di 10 mg/kg di peso corporeo sarebbe preferibile per l'eradicazione dei principali patogeni nella necrobacillosi interdigitale nei bovini.

Pertanto, sulla base dei dati disponibili, il comitato ha ritenuto l'indicazione "trattamento della necrobacillosi interdigitale nei bovini" accettabile alla dose raccomandata di 10 mg/kg di peso corporeo.

I dati sulla deplezione dei residui forniti hanno avvalorato un tempo di attesa per la carne e le interiora di bovino pari a 70 giorni, dopo iniezione sottocutanea alla dose raccomandata di 10 mg/kg di peso corporeo.

I dati sulla deplezione dei residui forniti hanno avvalorato un tempo di attesa per il latte bovino di 36 giorni, dopo iniezione sottocutanea alla dose raccomandata di 10 mg/kg di peso corporeo. Potrebbe esservi il timore che, in caso di somministrazione del medicinale a un animale durante il periodo di asciutta, i residui possano continuare a essere presenti nel latte per diversi giorni dopo il parto. Pertanto, il comitato ha ritenuto necessario aggiungere la seguente avvertenza nel paragrafo 4.11 Tempo(i) di attesa dell'RCP: "Se il medicinale viene somministrato alle vacche durante il periodo di asciutta (in conformità al paragrafo 4.7 dell'RCP), il latte non deve essere utilizzato per il consumo umano fino a 36 giorni dopo il parto".

Ovini

Gli studi sulla tollerabilità dimostrano chiaramente che una dose di tilmicosina di 20 mg/kg di peso corporeo, mediante iniezione sottocutanea, negli agnelli (7-11 kg) è risultata tossica, con conseguente esito fatale. Gli ovini di 40 kg di peso erano più resistenti e sono sopravvissuti a una dose sottocutanea di 150 mg/kg di peso corporeo, evidenziando atassia e letargia. Una dose di

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

30 mg/kg di peso corporeo ha prodotto un aumento della frequenza respiratoria. Talvolta (1 su 12), dopo l'iniezione sottocutanea di tilmicosina, è stata osservata una reazione di dolore.

Studi di farmacocinetica dimostrano che le concentrazioni di tilmicosina nel polmone possono superare 2 µg/ml per più di 3 giorni, il che sarebbe terapeutico per *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (nota in precedenza come *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma ovipneumonia*, secondo gli studi *in vitro* condotti nel 1992. Durante uno studio su un'infezione respiratoria artificiale con *M. haemolytica*, una singola iniezione sottocutanea di 10 mg/kg di peso corporeo ha prodotto un significativo miglioramento generale rispetto al gruppo di controllo. Gli studi condotti con ovini naturalmente infetti, con diagnosi di *M. haemolytica*, hanno prodotto una chiara riduzione della temperatura corporea, dei punteggi relativi a dispnea e dei punteggi relativi al comportamento al 3° giorno dopo una singola iniezione sottocutanea con tilmicosina, a una dose di 10 mg/kg di peso corporeo. Non è stata osservata inferiorità tra i gruppi trattati con tilmicosina e i controlli positivi, ossia antibiotici a lunga durata d'azione.

Il comitato ha ritenuto che l'indicazione proposta "trattamento delle infezioni del tratto respiratorio causate da *M. haemolytica*" fosse sufficientemente corroborata dai dati. Per quanto concerne *P. multocida* si può concludere che, sulla base delle informazioni disponibili per i bovini, questo patogeno debba rimanere nell'indicazione.

Riguardo a *Haemophilus (Actinobacillus)* e *Mycoplasma*, il comitato ha ritenuto insufficienti i dati per comprovare questi due patogeni e i titolari dell'AIC hanno accettato di eliminare *Haemophilus (Actinobacillus)* e *Mycoplasma* dall'indicazione per le affezioni respiratorie per gli ovini.

Non erano stati forniti dati a sostegno del termine "controllo". Inoltre, il testo dell'indicazione proposta "...e altri microrganismi sensibili alla tilmicosina" non è conforme alle raccomandazioni espresse nel documento di riflessione del CVMP su macrolidi, lincosamidi e streptogramine (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ e non rispetta la linea guida del CVMP sull'RCP per gli antimicrobici (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Pertanto, sulla base dei dati disponibili, il Comitato ha ritenuto che l'indicazione per le affezioni respiratorie accettabili per gli ovini, alla dose raccomandata di 10 mg/kg di peso corporeo, dovesse essere: "Trattamento delle infezioni del tratto respiratorio causate da *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*".

Per quanto riguarda il trattamento negli ovini della zoppina associata a *Dichelobacter nodosus* e *Fusobacterium necrophorum*, gli studi *in vitro* hanno dimostrato che i valori di MIC (MIC₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) di diversi batteri responsabili della zoppina negli ovini indicano una sensibilità per la tilmicosina, sebbene alcuni ceppi risultino resistenti. I dati di farmacocinetica dimostrano che la tilmicosina si è ben distribuita nella cute degli ovini, dopo iniezione sottocutanea a dosi di 5 mg/kg di peso corporeo o 10 mg/kg di peso corporeo. In uno studio clinico sul campo comprendente casi gravi, il trattamento con tilmicosina a dosi di 5 mg/kg di peso corporeo o 10 mg/kg di peso corporeo ha prodotto un tasso di guarigione migliore rispetto al gruppo di controllo positivo (amoxicillina 15 mg/kg di peso corporeo). La percentuale di recidive minore è stata osservata nel gruppo trattato con tilmicosina 10 mg/kg di peso corporeo, suggerendo questa dose come preferibile.

Pertanto, sulla base dei dati disponibili, il Comitato ha ritenuto che l'indicazione "trattamento della zoppina negli ovini associata a *Dichelobacter nodosus* e *Fusobacterium necrophorum*" fosse accettabile alla dose raccomandata di 10 mg/kg di peso corporeo.

Riguardo al trattamento della mastite ovina acuta associata a *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*, i patogeni *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae* sembrano essere sensibili alla tilmicosina, secondo i valori di MIC misurati (MIC per *S. aureus* <0,25-1 µg/ml, MIC per *M. agalactiae* = 0,5 µg/ml). Nel latte, è stata misurata una concentrazione di tilmicosina di 1,2 µg/ml

al giorno 3, indicando una concentrazione superiore alla maggior parte dei valori di MIC dei patogeni. In uno studio su un'infezione indotta con *Staphylococcus aureus*, il trattamento con tilmicosina (10 mg/kg di peso corporeo come singola iniezione sottocutanea) nelle pecore ha prodotto una mortalità significativamente inferiore e un maggior numero di mammelle nella norma al giorno 10, sebbene i campioni di latte fossero ancora batteriologicamente positivi negli animali trattati al giorno 10. In uno studio sul campo che ha coinvolto ovini con mastite dovuta a infezione naturale da *Mycoplasma agalactiae*, una singola somministrazione sottocutanea di tilmicosina a una dose di 10 mg/kg di peso corporeo ha prodotto punteggi per il latte e per la mammella complessivi significativamente inferiori rispetto all'ossitetraciclina a lunga durata d'azione. Al giorno 10 tilmicosina sembrava ancora presentare indici di mammella inferiori, sebbene non più significativi. Il CVMP ha concluso che, a causa della limitata disponibilità di medicinali veterinari alternativi per questa indicazione e in assenza di segnalazioni sulla sospetta assenza di efficacia, l'indicazione "per il trattamento della mastite ovina associata a *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*" dovesse essere mantenuta, seppure modificata per rispecchiare più accuratamente i risultati degli studi in "trattamento della mastite ovina acuta associata a *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*". L'assenza di una dimostrata guarigione batteriologica nello studio clinico deve essere riportata nel paragrafo 4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione dell'RCP.

L'indicazione "come aiuto nel controllo di focolai di aborto enzootico causato da *Chlamydia psittaci* nelle pecore" è stata corroborata solo dai dati sui controlli positivi. Il trattamento sembra destinato a essere preventivo e ciò non è in linea con i principi di uso prudente degli antibiotici. In seguito ai gravi timori espressi dal CVMP in merito all'indicazione proposta "come aiuto nel controllo di focolai di aborto enzootico causato da *Chlamydia psittaci* nelle pecore", i titolari dell'AIC hanno accettato di eliminare dalle informazioni sul prodotto tutti i riferimenti a questa indicazione.

I dati sulla deplezione dei residui forniti hanno avvalorato un tempo di attesa per la carne e i visceri di ovino di 42 giorni, dopo iniezione sottocutanea alla dose raccomandata di 10 mg/kg di peso corporeo.

I dati sulla deplezione dei residui forniti hanno avvalorato un tempo di attesa per il latte ovino di 18 giorni, dopo iniezione sottocutanea alla dose raccomandata di 10 mg/kg di peso corporeo. Potrebbe esservi il timore che, in caso di somministrazione del medicinale a un animale durante il periodo di asciutta, i residui possano continuare a essere presenti nel latte per diversi giorni dopo il parto. Pertanto, il Comitato ha ritenuto necessario aggiungere la seguente avvertenza nel paragrafo 4.11 Tempo(i) di attesa dell'RCP: "Se il medicinale viene somministrato alle pecore durante il periodo di asciutta (in conformità al paragrafo 4.7 dell'RCP), il latte non deve essere utilizzato per il consumo umano fino a 18 giorni dopo il parto".

Conigli

In uno studio clinico, è stato eseguito il trattamento della pasteurellosi con una dose di 25 mg/kg di peso corporeo. Poiché non sono stati forniti studi di determinazione della dose nei conigli, dai dati disponibili non è possibile concludere che la pasteurellosi possa essere trattata con la dose raccomandata di tilmicosina di 10 mg/kg di peso corporeo. *Bordetella bronchiseptica* non è stata isolata in alcuno studio clinico o preclinico e non sono stati eseguiti studi *in vitro* con questo batterio. *Staphylococcus aureus* non è stato isolato in alcuno studio clinico o preclinico.

Il secondo studio clinico che ha esaminato l'efficacia di tilmicosina nei confronti di malattie dell'apparato riproduttivo non ha evidenziato alcuna inferiorità rispetto al controllo positivo (penicillina associata a un aminoglicoside); non erano stati, tuttavia, inclusi controlli negativi. È stato pertanto difficile valutare l'efficacia di tilmicosina, poiché non era stata condotta alcuna diagnosi batteriologica e sia tilmicosina sia il controllo positivo erano stati somministrati come terapia preventiva, cinque giorni prima del parto.

Nel complesso, si può concludere che i dati per corroborare le indicazioni proposte nei conigli sono riportati in misura minima o assenti.

Inoltre, il margine di sicurezza del prodotto non è in linea con un impiego sicuro nella specie dei conigli, dato il volume molto limitato da somministrare. Se somministrata per iniezione, la tilmicosina ha un margine di sicurezza ristretto. Ciò ha portato il CVMP nel 2005 a limitare l'uso di Micotil agli ovini di peso superiore a 15 kg e la somministrazione ai soli medici veterinari (procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE, per Micotil 300 (EMA/V/A/010)). Sembra difficile che questa limitazione negli ovini possa "coesistere" con un'autorizzazione nei conigli, il cui peso è inferiore a 5 kg (i conigli vengono in genere macellati a circa 2,5 kg). La posologia è 10 mg di tilmicosina per kg di peso corporeo, corrispondenti a 1 ml di prodotto ogni 30 kg di peso corporeo. Una femmina di coniglio di 5 kg di peso corporeo richiederebbe una dose di 0,1 ml di prodotto, mentre un coniglio in accrescimento un volume di circa 0,05 ml. Con una quantità così limitata di prodotto è probabile che si verifichi un sovradosaggio.

In seguito alla valutazione dei dati sopra citati e ai gravi timori espressi dal CVMP in merito all'impiego del prodotto nella specie di destinazione conigli, i titolari dell'AIC hanno accettato di eliminare dalle informazioni sul prodotto tutti i riferimenti ai conigli.

3. Rapporto rischi/benefici

Numerosi studi hanno rivelato l'efficacia di 10 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo nei confronti di malattie respiratorie dovute a *M. haemolytica* e *P. multocida* nei bovini e negli ovini.

Poiché i valori di MIC di *M. haemolytica* hanno evidenziato una tendenza all'aumento nell'ultimo decennio, nel paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche dell'RCP devono essere inclusi i dati della MIC₉₀ derivati da ceppi europei isolati di recente.

I dati disponibili hanno dimostrato che tilmicosina è efficace alla dose proposta di 10 mg/kg di peso corporeo nei confronti della necrobacillosi interdigitale nei bovini e della zoppina negli ovini.

Gli studi hanno dimostrato che la tilmicosina a una dose di 10 mg/kg di peso corporeo è efficace nei confronti della mastite acuta negli ovini causata da *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*, sebbene non sia stata dimostrata una guarigione batteriologica. L'assenza di una dimostrata guarigione batteriologica nello studio clinico deve essere riportata nel paragrafo 4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione dell'RCP.

In seguito ai gravi timori espressi dal CVMP in merito all'impiego del prodotto nella specie di destinazione conigli e "come aiuto nel controllo di focolai di aborto enzootico causato da *Chlamydia psittaci* nelle pecore", i titolari dell'AIC hanno accettato di eliminare dalle informazioni sul prodotto tutti i riferimenti ai conigli e all'aborto enzootico nelle pecore.

Per quanto concerne i tempi di attesa per bovini e ovini, potrebbe esservi il timore che, in caso di somministrazione del medicinale a un animale durante il periodo di asciutta, i residui possano continuare a essere presenti nel latte per diversi giorni dopo il parto. Pertanto, nel paragrafo 4.11 Tempo(i) di attesa dell'RCP devono essere aggiunte le seguenti avvertenze: (i) "Se il medicinale viene somministrato alle vacche durante il periodo di asciutta (in conformità al paragrafo 4.7 dell'RCP), il latte non deve essere utilizzato per il consumo umano fino a 36 giorni dopo il parto" e (ii) "Se il medicinale viene somministrato alle pecore durante il periodo di asciutta (in conformità al paragrafo 4.7 dell'RCP), il latte non deve essere utilizzato per il consumo umano fino a 18 giorni dopo il parto".

Il rapporto rischi/benefici complessivo del medicinale per l'uso nei bovini e negli ovini è stato ritenuto positivo, fatte salve le modifiche raccomandate nelle informazioni sul prodotto (vedere allegato III).

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerato che

- il CVMP ha ritenuto che il campo d'applicazione del deferimento fosse l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il CVMP ha esaminato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha preso in considerazione tutti i dati generali presentati;

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per Micotil 300 Injectie e denominazioni associate (Vedere allegato I).

Allegato III

Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

MICOTIL® 300 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e ovini

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml contiene:

Principio attivo:

Tilmicosina 300 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
Soluzione trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Bovini e ovini

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Bovini

Trattamento della sindrome respiratoria bovina associata a *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Trattamento della necrobacillosi interdigitale.

Ovini

Trattamento delle infezioni del tratto respiratorio causate da *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Trattamento della pododermatite interdigitale negli ovini causata da *Dichelobacter nodosus* e *Fusobacterium necrophorum*.

Trattamento della mastite acuta ovina causata da *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Controindicazioni

Non somministrare per via endovenosa.

Non somministrare per via intramuscolare.

Non somministrare ad agnelli di peso inferiore ai 15 kg.

Non somministrare ai primati.

Non somministrare ai suini.

Non somministrare a cavalli e asini.

Non somministrare alle capre.

Non usare in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Ovini

Le sperimentazioni cliniche non hanno dimostrato una cura batteriologica negli ovini affetti da mastite acuta causata da *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*.

Non somministrare ad agnelli di peso inferiore ai 15 kg in quanto vi è il rischio di tossicità da sovradosaggio.

Pesare accuratamente gli agnelli è importante per evitare un sovradosaggio. L'uso di siringhe da 2 ml o più piccole faciliterà un dosaggio accurato.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Per l'utilizzo del prodotto vanno rispettate le linee di condotta antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

Al fine di evitare l'autoiniezione, non utilizzare attrezzatura di iniezione automatica. Ove possibile, l'uso del prodotto dovrebbe basarsi sul test di suscettibilità.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Avvertenze di sicurezza per l'operatore:

L'INIEZIONE DI TILMICOSINA IN ESSERI UMANI PUÒ RISULTARE FATALE, PRESTARE LA MASSIMA ATTENZIONE PER EVITARE L'AUTO-INIEZIONE ACCIDENTALE E SEGUIRE SCRUPOLOSAMENTE LE ISTRUZIONI DI SOMMINISTRAZIONE E LE LINEE GUIDA SOTTO INDICATE

- Questo prodotto deve essere somministrato solo da un veterinario.
- Non trasportare mai una siringa caricata con Micotil® 300 con l'ago inserito. L'ago deve essere inserito nella siringa solo al momento di riempire la siringa o di eseguire l'iniezione. Mantenere siringa e ago separati in qualsiasi altro momento.
- Non utilizzare attrezzatura di iniezione automatica.
- Assicurarci che gli animali siano adeguatamente immobilizzati, anche quelli che si trovano nelle vicinanze.
- Non lavorare da soli quando si utilizza Micotil® 300.
- In caso di autoiniezione CONSULTARE IMMEDIATAMENTE UN MEDICO e portare con sé il flacone o il foglietto illustrativo della confezione. Applicare un impacco freddo (non direttamente il ghiaccio) sul sito di iniezione.

Ulteriori avvertenze di sicurezza per l'operatore:

- Evitare il contatto con gli occhi e la cute. Sciacquare immediatamente con acqua qualsiasi schizzo dalla pelle o dagli occhi.
- Il contatto con la pelle può causare sensibilizzazione. Lavarsi le mani dopo l'uso.

NOTA PER IL MEDICO

L'INIEZIONE DI TILMICOSINA IN ESSERI UMANI È STATA ASSOCIATA A EVENTI LETALI.

Il sistema cardiovascolare è il bersaglio della tossicità e tale tossicità può essere dovuta al blocco dei canali del calcio. La somministrazione di cloruro di calcio per via endovenosa deve

essere presa in considerazione solo se vi è conferma positiva di avvenuta esposizione alla tilmicosina.

In studi su cani, la tilmicosina ha indotto un effetto inotropo negativo con conseguente tachicardia e una riduzione della pressione arteriosa sistemica e della pressione arteriosa differenziale.

NON SOMMINISTRARE ADRENALINA O ANTAGONISTI BETA-ADRENERGICI COME IL PROPRANOLOLO.

Nei suini, il tasso di letalità indotto dalla tilmicosina è potenziato dall'adrenalina.

Nei cani, il trattamento con cloruro di calcio per via endovenosa ha mostrato un effetto positivo sullo stato inotropo del ventricolo sinistro e alcuni miglioramenti nella pressione vascolare e nella tachicardia.

Dati pre-clinici e relazioni cliniche isolate suggeriscono che l'infusione di cloruro di calcio può aiutare a invertire le variazioni indotte dalla tilmicosina nella pressione sanguigna e nella frequenza cardiaca nell'uomo.

Anche la somministrazione di dobutamina deve essere presa in considerazione per i suoi effetti inotropi positivi sebbene non abbia influenza sulla tachicardia.

Poiché la tilmicosina persiste nei tessuti per qualche giorno, il sistema cardiovascolare deve essere strettamente monitorato e deve essere somministrato un trattamento di supporto.

Si consiglia ai medici che hanno in cura pazienti esposti a questo composto di consultare il centro antiveleni nazionale al seguente numero di telefono:

Centro Antiveleni presso l'Ospedale Niguarda Cà Granda: 02 66101029

Centro Antiveleni presso l'Ospedale Policlinico A. Gemelli: 06 3054343

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Occasionalmente si può osservare un lieve edema in corrispondenza del sito di inoculo; tende a scomparire in un periodo compreso tra i 5 e gli 8 giorni. In rari casi sono stati osservati decubito, mancanza di coordinazione e convulsioni.

Sono stati osservati casi di decesso di bovini dopo una sola dose endovenosa di 5 mg/kg di peso corporeo e dopo l'iniezione sottocutanea di dosi di 150 mg/kg di peso corporeo a intervalli di 72 ore. Nei suini l'iniezione intramuscolare alla dose di 20 mg/kg di peso corporeo ha causato decessi. Gli ovini sono deceduti dopo una singola iniezione endovenosa di 7,5 mg/kg di peso corporeo.

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza non è stata determinata.

Usare solo in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del veterinario responsabile.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari e altre forme d'interazione

In alcune specie si potrebbero osservare interazioni tra macrolidi e ionofori.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Solo per iniezione sottocutanea.

Somministrare 10 mg di tilmicosina per kg di peso corporeo (corrispondente a 1 ml di Micotil® 300 per 30 kg di peso corporeo).

Bovini:

Metodo di somministrazione:

Prelevare la dose necessaria dal flacone e rimuovere la siringa dall'ago, lasciando l'ago nel flacone. Nell'eventualità in cui si debba trattare un gruppo di animali, lasciare l'ago nel flacone come ago di prelievo per le dosi successive. Immobilizzare l'animale e inserire un ago separato nel tessuto sottocutaneo del sito di iniezione, preferibilmente in una plica cutanea sopra la gabbia toracica e dietro la spalla. Collegare la siringa all'ago e iniettare alla base della plica cutanea. Non iniettare più di 20 ml per ciascun sito di iniezione.

Ovini:**Metodo di somministrazione:**

Pesare accuratamente gli agnelli è importante per evitare il sovradosaggio. L'uso di siringhe da 2 ml o più piccole favorisce un dosaggio accurato.

Prelevare la dose necessaria dal flacone e rimuovere la siringa dall'ago, lasciando l'ago nel flacone. Immobilizzare l'animale e inserire un ago separato nel tessuto sottocutaneo del sito di iniezione, preferibilmente in una plica cutanea sopra la gabbia toracica e dietro la spalla. Collegare la siringa all'ago e iniettare alla base della plica cutanea. Non iniettare più di 2 ml per ciascun sito di iniezione.

Se non si osserva alcun miglioramento entro 48 ore, la diagnosi deve essere riconfermata.

Evitare l'introduzione di elementi contaminanti nel flacone durante l'uso. Il flacone deve essere ispezionato visivamente per evitare la presenza di particolati e/o aspetto fisico anomalo. Nell'eventualità si osservassero, gettare il flacone.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti), se necessario

Nei bovini le iniezioni sottocutanee di 10, 30 e 50 mg/kg di peso corporeo, ripetute tre volte a intervalli di 72 ore, non hanno provocato il decesso. Come previsto si è sviluppato un edema nel sito di iniezione. L'unica lesione osservata durante l'autopsia è stata una necrosi del miocardio nel gruppo trattato con 50 mg/kg di peso corporeo.

Dosi di 150 mg/kg di peso corporeo somministrate per via sottocutanea a intervalli di 72 ore hanno provocato il decesso. È stato osservato edema nel sito di iniezione e una leggera necrosi del miocardio è stata l'unica lesione rilevata durante l'autopsia. Altri sintomi osservati sono stati: difficoltà di movimento, scarso appetito e tachicardia.

Negli ovini singole iniezioni (circa 30 mg/kg di peso corporeo) possono causare un leggero aumento della frequenza respiratoria. Dosi più alte (150 mg/kg di peso corporeo) hanno causato atassia, letargia e incapacità di alzare la testa.

Il decesso è sopraggiunto dopo una singola iniezione endovenosa di 5 mg/kg di peso corporeo nei bovini e di 7,5 mg/kg di peso corporeo negli ovini.

4.11 Tempo(i) di attesa**Bovini:**

Carne e visceri: 70 giorni

Latte: 36 giorni

Se il prodotto viene somministrato a bovine in asciutta o a bovine da latte gravide (in accordo con il paragrafo 4.7), il latte non deve essere utilizzato per il consumo umano fino a 36 giorni dopo il parto.

Ovini:

Carne e visceri: 42 giorni

Latte: 18 giorni

Se il prodotto viene somministrato a pecore in asciutta o in gravidanza (in accordo con il paragrafo 4.7), il latte non deve essere utilizzato per il consumo umano fino a 18 giorni dopo il parto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: antibatterici per uso sistemico, macrolidi.

Codice ATCvet: QJ01FA91

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La tilmicosina è principalmente un antibiotico battericida semi-sintetico del gruppo dei macrolidi. Si ritiene che influisca sulla sintesi proteica. Ha azione batteriostatica ma ad alte concentrazioni può essere battericida. Questa attività battericida è rivolta principalmente nei confronti di microrganismi gram-positivi ed alcuni gram-negativi e nei confronti di micoplasmi di origine bovina e ovina. In particolare la sua attività è stata dimostrata nei confronti dei seguenti microrganismi:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, e *Mycoplasma* di origine bovina e ovina.

La Concentrazione Minima Inibente (Minimum Inhibition Concentration, MIC) misurata in ceppi recentemente isolati (2009-2012) di appartenenza europea, derivava dalla malattia respiratoria bovina.

Batteri spp	gamma 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

L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) ha stabilito dei criteri interpretativi per la tilmicosina contro *M. haemolytica* di origine bovina e in particolare per la malattia respiratoria bovina, come $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = suscettibile, $16 \mu\text{g/ml}$ = intermedia e $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = resistente. Il CLSI non ha al momento criteri interpretativi per *P. multocida* di origine bovina, tuttavia sono stati determinati dei criteri interpretativi per *P. multocida* di origine suina, nello specifico per la malattia respiratoria suina, come $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = suscettibile e $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = resistente.

L'evidenza scientifica suggerisce che i macrolidi agiscono in modo sinergico con il sistema immunitario ospite. Si presume che i macrolidi favoriscano l'uccisione di batteri da parte dei fagociti.

Dopo la somministrazione orale o parenterale di tilmicosina, il principale organo bersaglio per la tossicità è il cuore. Gli effetti cardiaci primari sono aumentata frequenza cardiaca (tachicardia) e ridotta contrattilità (stato inotropo negativo). La tossicità cardiovascolare può essere dovuta al blocco dei canali del calcio.

Nei cani, il trattamento con CaCl_2 ha mostrato un effetto positivo sullo stato inotropo del ventricolo sinistro dopo la somministrazione di tilmicosina e alcuni cambiamenti nella pressione sanguigna vascolare e nella frequenza cardiaca.

Nei cani, la dobutamina compensa parzialmente gli effetti inotropi negativi indotti dalla tilmicosina. Gli antagonisti beta-adrenergici come il propranololo hanno esacerbato l'effetto inotropo negativo della tilmicosina nei cani.

Nei suini, l'iniezione intramuscolare di 10 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo ha causato un aumento della respirazione, emesi e convulsioni; 20 mg/kg di peso corporeo hanno comportato mortalità in 3 suini su 4 e 30 mg/kg di peso corporeo hanno causato la morte di tutti i 4 suini testati.

L'iniezione endovenosa di dosaggi da 4,5 a 5,6 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo seguita da iniezione endovenosa di 1 ml di epinefrina (1/1000) da 2 a 6 volte ha causato la morte di tutti i 6 suini trattati. Tutti i suini che avevano ricevuto un dosaggio da 4,5 a 5,6 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo per via endovenosa senza epinefrina sono sopravvissuti. Questi risultati indicano che l'epinefrina endovenosa può essere controindicata.

È stata osservata resistenza crociata tra la tilmicosina e altri macrolidi e la lincomicina.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Assorbimento: Sono stati condotti diversi studi. I risultati mostrano che, se somministrata come raccomandato a vitelli e pecore per iniezione sottocutanea sul torace dorso-laterale, i principali parametri sono:

	Frequenza della dose	Tmax	Cmax
Bovini: vitelli neonati bovini da ristallo	10 mg/kg di peso corporeo	1 ora	1,55 µg/ml
	10 mg/kg di peso corporeo	1 ora	0,97 µg/ml
Ovini animali da 40 kg animali da 28-50 kg	10 mg/kg di peso corporeo	8 ore	0,44 µg/ml
	10 mg/kg di peso corporeo	8 ore	1,18 µg/ml

Distribuzione: dopo l'iniezione sottocutanea, la tilmicosina si distribuisce per tutto il corpo ma sono stati riscontrati alti livelli specialmente nei polmoni.

Biotrasformazione: si formano diversi metaboliti, quello identificato come predominante è il T1 (N-demetil tilmicosina). Tuttavia la maggior parte della tilmicosina viene escreta immodificata.

Eliminazione: dopo l'iniezione sottocutanea, la tilmicosina è escreta principalmente attraverso la bile nelle feci, ma una piccola percentuale viene escreta con l'urina. L'emivita dopo l'iniezione sottocutanea nei bovini è di 2-3 giorni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole Propilenico
Acido fosforico (per modificare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni
Periodo di validità dopo la prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Proteggere dalla luce solare diretta.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Flaconi di vetro ambra (tipo I o tipo II) da 25 ml, 50 ml, 100 ml o 250 ml sigillati con un tappo di gomma e un copritappo di alluminio. Ogni flacone è in confezione di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

Il medicinale veterinario non deve essere smaltito tramite le acque di scarico o le reti fognarie.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci, 731-733
50019 Sesto Fiorentino (IT)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 25 ml : A.I.C. n° 101150023
Flacone da 50 ml : A.I.C. n° 101150011
Flacone da 100 ml: A.I.C. n° 101150035
Flacone da 250 ml: A.I.C. n° 101150047

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 Giugno 1990
Data dell'ultimo rinnovo: 25 Giugno 2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Da compilare in base alla nazione.

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

MICOTIL® 300 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e ovini

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Tilmicosina 300 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini e ovini

6. INDICAZIONE(I)

Bovini

Trattamento della sindrome respiratoria bovina associata a *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Trattamento della necrobacillosi interdigitale.

Ovini

Trattamento delle infezioni del tratto respiratorio causate da *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Trattamento della pododermatite interdigitale negli ovini causata da *Dichelobacter nodosus* e *Fusobacterium necrophorum*.

Trattamento della mastite acuta ovina causata da *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*.

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

SOLO PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA.

Prima dell'uso leggere l'etichetta o il foglio illustrativo.

Per l'utilizzo del prodotto vanno rispettate le linee di condotta antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

Al fine di evitare l'autoiniezione, non utilizzare attrezzatura di iniezione automatica.

L'uso del prodotto dovrebbe basarsi su test di suscettibilità.

Evitare l'introduzione di elementi contaminanti nel flacone durante l'uso. Il flacone deve essere ispezionato visivamente per evitare la presenza di particolati e/o aspetto fisico anomalo.

Nell'eventualità si osservassero, gettare il flacone.

Usare 10 mg di tilmicosina per kg di peso corporeo (corrispondente a 1 ml di Micotil® 300 per 30 kg di peso corporeo).

Non somministrare ad agnelli di peso inferiore ai 15 kg in quanto vi è il rischio di tossicità da sovradosaggio.

Pesare accuratamente gli agnelli è importante per evitare il sovradosaggio. L'uso di siringhe da 2 ml o più piccole favorisce un dosaggio accurato.

Se non si osserva alcun miglioramento entro 48 ore, la diagnosi deve essere riconfermata.

8. TEMPO DI ATTESA

Bovini:

Carne e visceri: 70 giorni

Latte: 36 giorni

Ovini:

Carne e visceri: 42 giorni

Latte: 18 giorni

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Non somministrare per via endovenosa. L'iniezione per via endovenosa nei bovini e negli ovini è risultata fatale.

Non somministrare per via intramuscolare.

Non somministrare ad agnelli di peso inferiore ai 15 kg.

Non somministrare a cavalli, asini, suini, capre o primati. L'iniezione del prodotto nelle capre e nei suini è risultata fatale.

Non usare in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Avvertenze di sicurezza per l'operatore

L'INIEZIONE DI TILMICOSINA IN ESSERI UMANI PUÒ RISULTARE FATALE, PRESTARE LA MASSIMA ATTENZIONE PER EVITARE L'AUTO-INIEZIONE ACCIDENTALE E SEGUIRE SCRUPOLOSAMENTE LE ISTRUZIONI DI SOMMINISTRAZIONE E LE LINEE GUIDA SOTTO INDICATE

- Questo prodotto deve essere somministrato solo da un veterinario.
- Non trasportare mai una siringa caricata con Micotil® 300 con l'ago inserito. L'ago deve essere inserito nella siringa solo al momento di riempire la siringa o di eseguire l'iniezione. Mantenere siringa e ago separati in qualsiasi altro momento.
- Non utilizzare attrezzatura di iniezione automatica.
- Assicurarsi che gli animali siano adeguatamente immobilizzati, anche quelli che si trovano nelle vicinanze.
- Non lavorare da soli quando si utilizza Micotil® 300.

- In caso di autoiniezione **CONSULTARE IMMEDIATAMENTE UN MEDICO** e portare con sé il flacone o il foglietto illustrativo della confezione. Applicare un impacco freddo (non direttamente il ghiaccio) sul sito di iniezione.

NOTE PER IL MEDICO: vedere l'interno dell'etichetta o il foglietto illustrativo per i dettagli.

Ulteriori avvertenze di sicurezza per l'operatore:

- Evitare il contatto con gli occhi e la cute. Sciacquare immediatamente con acqua qualsiasi schizzo dalla pelle o dagli occhi.
- Il contatto con la pelle può causare sensibilizzazione. Lavarsi le mani dopo l'uso.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD

Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Proteggere dalla luce solare diretta.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA E IMPIEGO, se pertinente

Solo per uso veterinario.

Da vendere solo su presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci, 731-733
50019 Sesto Fiorentino (IT)

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 25 ml : n° 101150023
Flacone da 50 ml: n° 101150011
Flacone da 100 ml: n° 101150035
Flacone da 250 ml: n° 101150047

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flacone di vetro – etichetta di base (le informazioni sull'etichetta del flacone sono le stesse del foglietto illustrativo nella confezione)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

MICOTIL® 300 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e ovini.

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Tilmicosina 300 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini e ovini

6. INDICAZIONE(I)

Bovini

Trattamento della sindrome respiratoria bovina associata a *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Trattamento della necrobacillosi interdigitale.

Ovini

Trattamento delle infezioni del tratto respiratorio causate da *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Trattamento della pododermatite interdigitale negli ovini causata da *Dichelobacter nodosus* e *Fusobacterium necrophorum*.

Trattamento della mastite acuta ovina causata da *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*.

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

SOLO PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA.

Prima dell'uso leggere l'etichetta o il foglio illustrativo.

8. TEMPO DI ATTESA

Leggere l'etichetta o il foglietto illustrativo per informazioni dettagliate.

9. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Avvertenze di sicurezza per l'operatore

L'INIEZIONE DI TILMICOSINA IN ESSERI UMANI PUÒ RISULTARE FATALE, PRESTARE LA MASSIMA ATTENZIONE PER EVITARE L'AUTO-INIEZIONE ACCIDENTALE E SEGUIRE SCRUPolosAMENTE LE ISTRUZIONI DI SOMMINISTRAZIONE E LE LINEE GUIDA SOTTO INDICATE

•Questo prodotto deve essere somministrato solo da un veterinario.

Table 1. Non trasportare mai una siringa caricata con Micotil® 300 con l'ago inserito. L'ago deve essere inserito nella siringa solo al momento di riempire la siringa o di eseguire l'iniezione. Mantenere siringa e ago separati in qualsiasi altro momento.

•Non utilizzare attrezzatura di iniezione automatica.

•Assicurarsi che gli animali siano adeguatamente immobilizzati, anche quelli che si trovano nelle vicinanze.

Table 2. Non lavorare da soli quando si utilizza Micotil® 300.

Table 3. In caso di autoiniezione CONSULTARE IMMEDIATAMENTE UN MEDICO e portare con sé il flacone o il foglietto illustrativo della confezione. Applicare un impacco freddo (non direttamente il ghiaccio) sul sito di iniezione.

NOTA PER IL MEDICO: Per ulteriori informazioni leggere attentamente l'interno dell'etichetta e il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD

Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

Data di smaltimento.....

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Proteggere dalla luce solare diretta.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA E IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario.

Da vendere solo su presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci, 731-733
50019 Sesto Fiorentino (IT)

16. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 25 ml : n° 101150023
Flacone da 50 ml: n° 101150011
Flacone da 100 ml: n° 101150035
Flacone da 250 ml: n° 101150047

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO PER:

MICOTIL® 300 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e ovini.

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci, 731-733
50019 Sesto Fiorentino (IT)

Titolare dell'autorizzazione alla produzione
Norbrook Laboratories, Newry (Irlanda del Nord)

Responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione
Eli Lilly and Company Ltd – Speke Operations
Fleming Road, Speke, Liverpool, L24 9LN

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

MICOTIL® 300 300 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e ovini

3. INDICAZIONE DEL(I)PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Tilmicosina 300 mg/ml

4. INDICAZIONI

Bovini

Trattamento della sindrome respiratoria bovina associata a *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Trattamento della necrobacillosi interdigitale.

Ovini

Trattamento delle infezioni del tratto respiratorio causate da *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Trattamento della pododermatite interdigitale negli ovini causata da *Dichelobacter nodosus* e *Fusobacterium necrophorum*.

Trattamento della mastite acuta ovina causata da *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*.

5. CONTROINDICAZIONI

Non somministrare per via endovenosa.

Non somministrare per via intramuscolare.

Non somministrare ad agnelli di peso inferiore ai 15 kg.

Non somministrare ai primati.

Non somministrare ai suini.
Non somministrare a cavalli e asini.
Non somministrare alle capre.
Non usare in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

6. REAZIONI AVVERSE

Occasionalmente si può osservare un lieve edema in corrispondenza del sito di inoculo; tende a scomparire in un periodo compreso tra i 5 e gli 8 giorni. In rari casi sono stati osservati decubito, mancanza di coordinazione e convulsioni.

Sono stati osservati casi di decesso di bovini dopo una sola dose endovenosa di 5 mg/kg di peso corporeo e dopo l'iniezione sottocutanea di dosi di 150 mg/kg di peso corporeo a intervalli di 72 ore. Nei suini l'iniezione intramuscolare alla dose di 20 mg/kg di peso corporeo ha causato decessi. Gli ovini sono deceduti dopo una singola iniezione endovenosa di 7,5 mg/kg di peso corporeo.

Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questo foglietto illustrativo, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini e ovini.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

SOLO PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA.

Usare 10 mg di tilmicosina per kg di peso corporeo (corrispondente a 1 ml di MICOTIL® 300 per 30 kg di peso corporeo).

Bovini:

Metodo di somministrazione:

Estrarre la dose necessaria dal flacone e rimuovere la siringa dall'ago, lasciando l'ago nel flacone. Nell'eventualità in cui si debba trattare un gruppo di animali, lasciare l'ago nel flacone come ago di prelievo per le dosi successive.. Immobilizzare l'animale e inserire un ago separato nel tessuto sottocutaneo del sito di iniezione, preferibilmente in una plica cutanea sopra la gabbia toracica e dietro la spalla. Collegare la siringa all'ago e iniettare alla base della plica cutanea. Non iniettare più di 20 ml per ciascun sito di iniezione.

Ovini:

Metodo di somministrazione:

Pesare accuratamente gli agnelli è importante per evitare il sovradosaggio. L'uso di siringhe da 2 ml o più piccole favorisce un dosaggio accurato.

Estrarre la dose richiesta dal flacone e rimuovere la siringa dall'ago, lasciando l'ago nel flacone. Immobilizzare l'animale e inserire un ago separato nel tessuto sottocutaneo del sito di iniezione, preferibilmente in una plica cutanea sopra la gabbia toracica e dietro la spalla. Collegare la siringa all'ago e iniettare alla base della plica cutanea. Non iniettare più di 2 ml per ciascun sito di iniezione.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Per l'utilizzo del prodotto vanno rispettate le linee di condotta antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

Al fine di evitare l'autoiniezione, non utilizzare attrezzatura di iniezione automatica.

L'uso del prodotto dovrebbe basarsi su test di suscettibilità.

Se non si osserva alcun miglioramento entro 48 ore, la diagnosi deve essere riconfermata.

Evitare l'introduzione di elementi contaminanti nel flacone durante l'uso. Non usare MICOTIL® 300 se si osserva la presenza di particolati estranei e/o se l'aspetto fisico è anomalo.

10. TEMPO DI ATTESA

Bovini:

Carne e visceri: 70 giorni

Latte: 36 giorni

Se il prodotto viene somministrato a bovine in asciutta o a bovine da latte gravide, il latte non deve essere utilizzato per il consumo umano fino a 36 giorni dopo il parto.

Ovini:

Carne e visceri: 42 giorni

Latte: 18 giorni

Se il prodotto viene somministrato a pecore in asciutta o in gravidanza, il latte non deve essere utilizzato per il consumo umano fino a 18 giorni dopo il parto.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Proteggere dalla luce solare diretta.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sulla scatola dopo SCAD.

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore: 28 giorni

Non utilizzare MICOTIL® 300 se si osserva la presenza di particolati estranei e/o se l'aspetto fisico è anomalo.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

Ovini

Le sperimentazioni cliniche non hanno dimostrato una cura batteriologica negli ovini affetti da mastite acuta causata da *Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma agalactiae*.

Non somministrare ad agnelli di peso inferiore ai 15 kg in quanto vi è il rischio di tossicità da sovradosaggio.

Pesare accuratamente gli agnelli è importante per evitare un sovradosaggio. L'uso di siringhe da 2 ml o più piccole faciliterà un dosaggio accurato.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

Avvertenze di sicurezza per l'operatore

L'INIEZIONE DI TILMICOSINA IN ESSERI UMANI PUÒ RISULTARE FATALE, PRESTARE LA MASSIMA ATTENZIONE PER EVITARE L'AUTO-INIEZIONE ACCIDENTALE E SEGUIRE SCRUPolosAMENTE LE ISTRUZIONI DI SOMMINISTRAZIONE E LE LINEE GUIDA SOTTO INDICATE

- Questo prodotto deve essere somministrato solo da un veterinario.
- Non trasportare mai una siringa caricata con Micotil® 300 con l'ago inserito. L'ago deve essere inserito nella siringa solo al momento di riempire la siringa o di eseguire l'iniezione. Mantenere siringa e ago separati in qualsiasi altro momento.
- Non utilizzare attrezzatura di iniezione automatica.
- Assicurarsi che gli animali siano adeguatamente immobilizzati, anche quelli che si trovano nelle vicinanze.
- Non lavorare da soli quando si utilizza Micotil® 300.
- In caso di autoiniezione **CONSULTARE IMMEDIATAMENTE UN MEDICO** e portare con sé il flacone o il foglietto illustrativo della confezione. Applicare un impacco freddo (non direttamente il ghiaccio) sul sito di iniezione.

Ulteriori avvertenze di sicurezza per l'operatore:

- Evitare il contatto con gli occhi e la cute. Sciacquare immediatamente con acqua qualsiasi schizzo dalla pelle o dagli occhi.
- Il contatto con la pelle può causare sensibilizzazione. Lavarsi le mani dopo l'uso.

NOTA PER IL MEDICO

L'INIEZIONE DI TILMICOSINA IN ESSERI UMANI È STATA ASSOCIATA A EVENTI LETALI.

Il sistema cardiovascolare è il bersaglio della tossicità e tale tossicità può essere dovuta al blocco dei canali del calcio. La somministrazione di cloruro di calcio per via endovenosa deve essere presa in considerazione solo se vi è conferma positiva di avvenuta esposizione alla tilmicosina.

In studi su cani, la tilmicosina ha indotto un effetto inotropo negativo con conseguente tachicardia e una riduzione della pressione arteriosa sistemica e della pressione arteriosa differenziale.

NON SOMMINISTRARE ADRENALINA O ANTAGONISTI BETA-ADRENERGICI COME IL PROPRANOLOLO.

Nei suini, il tasso di letalità indotto dalla tilmicosina è potenziato dall'adrenalina.

Nei cani, il trattamento con cloruro di calcio per via endovenosa ha mostrato un effetto positivo sullo stato inotropo del ventricolo sinistro e alcuni miglioramenti nella pressione vascolare e nella tachicardia.

Dati pre-clinici e relazioni cliniche isolate suggeriscono che l'infusione di cloruro di calcio può aiutare a invertire le variazioni indotte dalla tilmicosina nella pressione sanguigna e nella frequenza cardiaca nell'uomo.

Anche la somministrazione di dobutamina deve essere presa in considerazione per i suoi effetti inotropi positivi sebbene non abbia influenza sulla tachicardia.

Poiché la tilmicosina persiste nei tessuti per qualche giorno, il sistema cardiovascolare deve essere strettamente monitorato e deve essere somministrato un trattamento di supporto.

Si consiglia ai medici che hanno in cura pazienti esposti a questo composto a consultare il centro antiveleni nazionale al seguente numero di telefono:

Centro Antiveleni presso l'Ospedale Niguarda Cà Granda: 02 66101029

Centro Antiveleni presso l'Ospedale Policlinico A. Gemelli: 06 3054343

Gravidanza:

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza non è stata determinata
Usare solo in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio veterinario responsabile.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

Nei bovini le iniezioni sottocutanee di 10, 30 e 50 mg/kg di peso corporeo, ripetute tre volte a intervalli di 72 ore, non hanno provocato il decesso. Come previsto si è sviluppato un edema nel sito di iniezione. L'unica lesione osservata durante l'autopsia è stata una necrosi del miocardio nel gruppo trattato con 50 mg/kg di peso corporeo.

Dosi di 150 mg/kg di peso corporeo somministrate per via sottocutanea a intervalli di 72 ore hanno provocato il decesso. È stato osservato edema nel sito di iniezione e una leggera necrosi del miocardio è stata l'unica lesione rilevata durante l'autopsia. Altri sintomi osservati sono stati: difficoltà di movimento, scarso appetito e tachicardia.

Negli ovini singole iniezioni (circa 30 mg/kg di peso corporeo) possono causare un leggero aumento della frequenza respiratoria. Dosi più alte (150 mg/kg di peso corporeo) hanno causato atassia, letargia e incapacità di alzare la testa.

Il decesso è sopraggiunto dopo una singola iniezione endovenosa di 5 mg/kg di peso corporeo nei bovini e di 7,5 mg/kg di peso corporeo negli ovini.

Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.
Chiedere al tuo medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno.
Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Da compilare in base alla nazione.

15. ALTRE INFORMAZIONI

Micotil® 300 è contenuto in flaconi di vetro ambra (tipo I o tipo II) da 25 ml, 50 ml, 100 ml o 250 ml sigillati con un tappo di gomma e un copritappo di alluminio. Ogni flacone è in confezione di cartone. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.