

Aneks I

Lista nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktu leczniczego weterynaryjnego, gatunków zwierząt, drogi podania i podmiotów odpowiedzialnych w krajach członkowskich

Kraj członkowski UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels AUSTRIA	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Wstrzyknięcie podskórne
Belgia	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Wstrzyknięcie podskórne
Czechy	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölbgasse 8-10 1030 Wien AUSTRIA	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Wstrzyknięcie podskórne
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen NIEMCY	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Wstrzyknięcie podskórne
Francja	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCJA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Wstrzyknięcie podskórne
Grecja	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölbgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Wstrzyknięcie podskórne

Kraj członkowski UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Hiszpania	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid HISZPANIA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Wstrzyknięcie podskórne
Węgry	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Köblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	Micotil 300 iniekcjó	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Wstrzyknięcie podskórne
Irlandia	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ZJEDNOCZONE KRÓLESTWO	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Wstrzyknięcie podskórne
Włochy	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino WŁOCHY	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce, króliki	Wstrzyknięcie podskórne
Holandia	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLANDIA	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Wstrzyknięcie podskórne
Portugalia	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGALIA	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Wstrzyknięcie podskórne

Kraj członkowski UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunek zwierząt	Droga podania
Zjednoczone Królestwo	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL ZJEDNOCZONE KRÓLESTWO	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło, owce	Wstrzyknięcie podskórne

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Micotil 300 mg/ml Injectie i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)

1. Wstęp

Micotil 300 Injectie jest roztworem do wstrzykiwań zawierającym tylmikozynę o mocy wynoszącej 300 mg na mililitr. Tylmikozyne jest syntetycznym antybiotykiem makrolidowym wytwarzanym z tylozyny, którego spektrum działania przeciwbakteryjnego jest podobne jak tylozyny, z tym że cechuje się większą aktywnością wobec szczepów *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*. Micotil 300 Injectie i nazwy produktów związanych to weterynaryjne produkty lecznicze dopuszczone do obrotu z przeznaczeniem do stosowania u docelowych gatunków zwierząt, tj. bydła, owiec i królików, w leczeniu różnych zakażeń wywołanych przez mikroorganizmy wrażliwe na tylmikozynę.

Dnia 24 kwietnia 2012 r. Holandia wysłała do CVMP/Europejskiej Agencji Leków zawiadomienie w sprawie rozpoczęcia procedury arbitrażu dotyczącej produktu Micotil 300 mg/ml Injectie i nazwy produktów związanych, zgodnie z art. 34 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE ze zmianami. Holandia przekazała tę sprawę z powodu podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie UE rozbieżnych decyzji skutkujących niezgodnością informacji o produkcie Micotil 300 mg/ml Injectie i nazwy produktów związanych.

Główne niezgodności w treści charakterystyk produktu leczniczego dotyczą takich kwestii, jak:

- docelowe gatunki zwierząt;
- wskazania;
- dawkowanie;
- okres karencji.

2. Omówienie dostępnych danych

Bydło

Przedstawiono pochodzące z kilku okresów (lata 2002–2004; 2004–2006 i 2009–2013) dane z badań mikrobiologicznych *in vitro* dotyczących zastosowania tylmikozyny w europejskich izolatach drobnoustrojów wywołujących chorobę układu oddechowego u bydła. Wyniki pomiarów minimalnego stężenia hamującego (MIC) nie wykazały w tych izolatach wzrostu wartości MIC dla szczepów *Pasteurella multocida* (97% izolatów było wrażliwych na tylmikozynę), w związku z tym na podstawie przedłożonych danych nie można stwierdzić żadnej tendencji w kierunku wzrostu oporności jednego z głównych patogenów odpowiedzialnych za rozwój choroby układu oddechowego u bydła. W okresie ostatnich dziesięciu lat można było obserwować niewielki wzrost wartości MIC w przypadku izolatów *Mannheimia haemolytica*, przy czym większość izolatów (83%) wykazywała wrażliwość kliniczną na tylmikozynę. Dane dotyczące MIC₉₀ w wyizolowanych ostatnio europejskich szczepach należy uwzględnić w punkcie 5.1 „Właściwości farmakodynamiczne” charakterystyki produktu leczniczego.

Ponad 20 lat temu przeprowadzono wiele badań terenowych u zakażonych w sposób naturalny cieląt w różnym wieku z zapaleniem płuc. Wyniki tych badań wskazują na to, że tylmikozyne nie ustępuje innym antybiotykowi długo działającym lub skojarzeniom dwóch antybiotyków stosowanym jako kontrola pozytywna. W tych badaniach na podstawie badań bakteriologicznych materiału pobranego w wymazach z nosa i z tkanki płucnej wykazano, że główną przyczyną zapalenia płuc u cieląt są bakterie *M. haemolytica* i *P. multocida*.

Komitet uznał, że dane w sposób wystarczający uzasadniły zaproponowane wskazanie do stosowania w „leczeniu zakażeń układu oddechowego wywołanych przez *M. haemolytica* i *P. multocida*”.

Komitet uznał, że dane uzasadniające uwzględnienie we wskazaniach szczepów *Haemophilus* (*Actinobacillus*) i *Mycoplasma* są niewystarczające, a podmiot odpowiedzialny zgodził się usunąć te dwa patogeny ze wskazania do stosowania w chorobach układu oddechowego u bydła.

Nie przedstawiono żadnych danych uzasadniających określenie „kontrola”. Ponadto treść proponowanego wskazania „...i inne mikroorganizmy wrażliwe na tilmikozynę” jest niezgodna z zaleceniami CVMP przedstawionymi w „dokumencie do rozważenia” (reflection paper) dotyczącym stosowania antybiotyków makrolidowych, linkozamidów i streptogramin (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ ani z wytycznymi CVMP w sprawie charakterystyki produktu leczniczego dla produktów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Zatem w oparciu o dostępne dane Komitet uznał, że zadowalające i dokładniej sformułowane wskazanie do stosowania w zalecanej dawce wynoszącej 10 mg/kg masy ciała w chorobach układu oddechowego u bydła powinno brzmieć w sposób następujący: „Leczenie choroby układu oddechowego u bydła związanej z zakażeniem *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*”.

Odnosnie do leczenia martwicy szpary międzypalcowej u bydła, w badaniach *in vitro* wykazano, że wartości MIC (MIC₅₀ <0,25–0,5 µg/ml) ustalone dla większości głównych szczepów patogenów wywołujących martwicę szpary międzypalcowej u bydła, poza zakażeniami wywołwanymi przez krętki, można uzyskać w podskórnej tkance tłuszczowej po jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym tilmikozyny w dawce 10 mg/kg masy ciała.

Badania kliniczne przeprowadzono u zakażonego w sposób naturalny bydła z martwicą szpary międzypalcowej, bez rozpoznania bakteriologicznego. Na podstawie dostępnych danych ustalono, że zalecana dawka w zakresie od 5 do 10 mg/kg masy ciała wydaje się uzasadniona, chociaż wyniki badań farmakokinetyki w zestawieniu z wynikami badań MIC *in vitro* sugerują, że w celu eliminacji głównych patogenów wywołujących martwicę szpary międzypalcowej u bydła lepiej byłoby zastosować dawkę wynoszącą 10 mg/kg masy ciała.

Zatem opierając się na dostępnych danych, Komitet uznał wskazanie do stosowania w „leczeniu martwicy szpary międzypalcowej u bydła” za możliwe do zaakceptowania w przypadku zalecanej dawki wynoszącej 10 mg/kg masy ciała.

Udostępnione zostały dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości, które potwierdziły 70-dniowy okres karencji dla mięsa i podrobów wołowych po wstrzyknięciu podskórnym produktu w zalecanej dawce wynoszącej 10 mg/kg masy ciała.

Udostępnione zostały dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości, które potwierdziły 36-dniowy okres karencji dla mleka krowiego po wstrzyknięciu podskórnym produktu w zalecanej dawce wynoszącej 10 mg/kg masy ciała. Może istnieć obawa, że w przypadku podawania produktu zwierzęciu w okresie zasuszenia pokarmu pozostałości mogą być obecne w mleku przez kilka dni po porodzie. W związku z tym Komitet uznał, że w punkcie 4.11 „Okres(-y) karencji” charakterystyki produktu leczniczego należy dodać następujące ostrzeżenie: „Jeśli produkt podawany jest u krów w okresie zasuszenia (zgodnie z treścią punktu 4.7 charakterystyki produktu leczniczego), mleka nie należy przeznaczać do spożycia przez ludzi przez 36 dni po wycieleniu”.

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.

Owce

W badaniach tolerancji wyraźnie wykazano, że tylnikozyna podawana we wstrzyknięciach podskórnych w dawce wynoszącej 20 mg/kg masy ciała u jagniąt (ważących 7–11 kg) jest toksyczna i powoduje śmierć zwierząt. Owce ważące 40 kg były bardziej odporne i przeżywały po podaniu podskórnym dawki wynoszącej 150 mg/kg masy ciała, ale występowała u nich ataksja i ospałość. Dawka wynosząca 30 mg/kg masy ciała powodowała zwiększenie częstości oddechów. Czasami (w 1 przypadku na 12) po podaniu tylnikozyny we wstrzyknięciu podskórnym obserwowano reakcję bólową.

W badaniach farmakokinetyki wykazano, że stężenie tylnikozyny w płucach może przez ponad 3 dni przekraczać 2 µg/ml, a według badań *in vitro* przeprowadzonych w 1992 roku jest to potencjalnie stężenie terapeutyczne w przypadku takich patogenów, jak *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (wcześniej znany jako *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma ovipneumonia*. Podczas badania dotyczącego wywołanego sztucznie zakażenia układu oddechowego szczepem *M. haemolytica*, po jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym dawki wynoszącej 10 mg/kg masy ciała uzyskano istotną poprawę stanu ogólnego w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach u owiec zakażonych w sposób naturalny, u których rozpoznano zakażenie *M. haemolytica*, w trzecim dniu po jednorazowym podaniu tylnikozyny we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 10 mg/kg masy ciała stwierdzono wyraźne obniżenie temperatury ciała oraz zmniejszenie wyników punktowej oceny duszności i zachowania zwierząt. Nie odnotowano nierównoważności działania między grupami leczonymi tylnikozyną a grupami leczonymi produktami stanowiącymi kontrolę pozytywną w postaci długo działających antybiotyków.

Komitety uznał, że dane w sposób wystarczający uzasadniają proponowane wskazanie do stosowania w „leczeniu zakażeń układu oddechowego wywołanych przez *M. haemolytica*”. Na podstawie dostępnych informacji dotyczących bydła stwierdzono, że patogen *P. multocida* należy pozostawić we wskazaniach.

Komitety uznał, że dane uzasadniające uwzględnienie we wskazaniach szczepów *Haemophilus* (*Actinobacillus*) i *Mycoplasma* są niewystarczające, a podmiot odpowiedzialny zgodził się usunąć te dwa patogeny ze wskazania do stosowania w chorobach układu oddechowego u owiec.

Nie przedstawiono żadnych danych uzasadniających określenie „kontrola”. Ponadto treść proponowanego wskazania „...i inne mikroorganizmy wrażliwe na tylnikozynę” jest niezgodna z zaleceniami CVMP przedstawionymi w „dokumencie do rozważenia” (reflection paper) dotyczącym stosowania antybiotyków makrolidowych, linkozamidów i streptogramin (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ ani z wytycznymi CVMP w sprawie charakterystyki produktu leczniczego dla produktów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Zatem w oparciu o dostępne dane Komitety uznał, że zadowalające wskazanie do stosowania w zalecanej dawce wynoszącej 10 mg/kg masy ciała w chorobach układu oddechowego u owiec powinno brzmieć w sposób następujący: „Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*”.

Odnosząc do leczenia zranienia u owiec związanej z zakażeniem *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*, w badaniach *in vitro* wykazano, że wartości MIC (MIC₅₀ <0,25–0,5 µg/ml) ustalone dla kilku bakterii wywołujących zranienia u owiec wskazują na wrażliwość na tylnikozynę, chociaż kilka szczepów okazało się opornych. Dane farmakokinetyczne wykazały dobrą dystrybucję tylnikozyny w skórze owiec po wstrzyknięciu podskórnym w dawkach wynoszących 5 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała. W badaniu terenowym, w którym uwzględniono ciężkie przypadki, po leczeniu tylnikozyną w dawkach wynoszących 5 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała uzyskano lepszy wskaźnik wyleczeń w porównaniu z grupą leczoną produktem stanowiącym kontrolę pozytywną (amoksycylina w dawce 15 mg/kg masy ciała).

Odsetek nawrotów był najniższy w grupie leczonej tyłmikozyzną w dawce 10 mg/kg masy ciała, co wskazuje na to, że taka dawka powinna być preferowana.

Zatem, opierając się na dostępnych danych, Komitet uznał wskazanie do stosowania w „leczeniu zanokcicy u owiec związanej z zakażeniem *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*” za możliwe do zaakceptowania w przypadku zalecanej dawki wynoszącej 10 mg/kg masy ciała.

Odnosnie do leczenia ostrego zapalenia gruczołu mlekowego u owiec związanego z zakażeniem *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*, na podstawie zmierzonych wartości MIC (*S. aureus* MIC <0,25–1 µg/ml, *M. agalactiae* MIC=0,5 µg/ml) wydaje się, że patogeny *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae* są wrażliwe na tyłmikozyznę. Stężenie tyłmikozyzny w mleku zmierzone po upływie 3 dni wyniosło 1,2 µg/ml, co wskazuje na to, że stężenie leku przekracza większość wartości MIC ustalonych dla tych patogenów. W badaniu obciążeniowym z zastosowaniem szczepu *Staphylococcus aureus* leczenie tyłmikozyzną (10 mg/kg masy ciała w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym) u owiec spowodowało po 10 dniach istotne zmniejszenie wskaźnika umieralności i zwiększenie liczby prawidłowych wymion, chociaż w 10. dniu wyniki badań bakteriologicznych próbek mleka pobranych od leczonych zwierząt nadal były dodatnie. W badaniu terenowym u zwierząt z zapaleniem gruczołu mlekowego spowodowanym naturalnym zakażeniem *Mycoplasma agalactiae* po jednorazowym podaniu tyłmikozyzny we wstrzyknięciu podskórnym w dawce wynoszącej 10 mg/kg masy ciała uzyskano istotnie niższe wyniki punktowej oceny mleka i całościowej punktowej oceny wymion w porównaniu z grupą leczoną długo działającą oksytetracykliną. Po upływie 10 dni wynik punktowej oceny wymion w grupie leczonej tyłmikozyzną nadal wydawał się niższy, chociaż już nie w sposób istotny. CVMP uznał, że ze względu na ograniczoną dostępność alternatywnych weterynaryjnych produktów leczniczych dla tego wskazania oraz brak doniesień o podejrzeniu niedostatecznej skuteczności, wskazanie do stosowania w „leczeniu zapalenia gruczołu mlekowego u owiec związanego z zakażeniem *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*” należy utrzymać, ale w formie zmodyfikowanej, tak by lepiej odzwierciedlało wyniki badania, to znaczy: „w leczeniu ostrego zapalenia gruczołu mlekowego u owiec związanego z zakażeniem *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*”. Wykazany w badaniu klinicznym brak wyleczenia bakteriologicznego (ujemnych posiewów) należy odnotować w punkcie 4.4. „Specjalne ostrzeżenia dla każdego docelowego gatunku zwierząt” charakterystyki produktu leczniczego.

Wskazanie do stosowania „pomocniczo w opanowaniu ognisk zachorowań na enzootyczne ronienie owiec wywoływane przez *Chlamydia psittaci*” zostało potwierdzone jedynie przez dane dotyczące kontroli pozytywnej. Wydaje się, że leczenie z założenia ma być profilaktyczne, co jest niezgodne z zasadami rozsądnego stosowania antybiotyków. Po wyrażeniu przez CVMP poważnych obaw dotyczących proponowanego wskazania do stosowania „pomocniczo w opanowaniu ognisk zachorowań na enzootyczne ronienie owiec wywoływane przez *Chlamydia psittaci*” podmioty odpowiedzialne zgodziły się usunąć wszystkie odniesienia do tego wskazania z informacji o produkcie.

Udostępnione zostały dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości, które potwierdziły 42-dniowy okres karencji dla mięsa i podrobów owczych po wstrzyknięciu podskórnym produktu w zalecanej dawce 10 mg/kg masy ciała.

Udostępnione zostały dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości, które potwierdziły 18-dniowy okres karencji dla mleka owczego po wstrzyknięciu podskórnym produktu w zalecanej dawce 10 mg/kg masy ciała. Może istnieć obawa, że w przypadku podawania produktu zwierzęciu w okresie zasuszenia pokarmu pozostałości mogą być obecne w mleku przez kilka dni po porodzie. W związku z tym Komitet uznał, że w punkcie 4.11 „Okres(-y) karencji” charakterystyki produktu leczniczego należy dodać następujące ostrzeżenie: „Jeśli produkt podawany jest u owiec w okresie zasuszenia (zgodnie z treścią punktu 4.7 charakterystyki produktu leczniczego), mleka nie należy przeznaczać do spożycia przez ludzi przez 18 dni po wykoceniu”.

Króliki

W ramach badania klinicznego przeprowadzono leczenie pasterelezy z zastosowaniem dawki wynoszącej 25 mg/kg masy ciała. Ponieważ nie przedstawiono żadnych badań dotyczących ustalenia dawki optymalnej u królików, na podstawie dostępnych danych nie można stwierdzić, że pastereleza może być leczona tylnikozyną w zalecanej dawce 10 mg/kg masy ciała. W żadnym badaniu klinicznym ani przedklinicznym nie wyizolowano szczepów *Bordetella bronchiseptica* i nie przeprowadzono żadnego badania *in vitro* z tą bakterią. W żadnym badaniu klinicznym ani przedklinicznym nie wyizolowano szczepów *Staphylococcus aureus*.

W drugim badaniu klinicznym dotyczącym oceny skuteczności tylnikozyny w zwalczaniu chorób układu rozrodczego nie wykazano gorszych wyników w stosunku do produktów stanowiących kontrolę pozytywną (penicylina w skojarzeniu z antybiotykiem aminoglikozydowym), nie uwzględniono w nim jednak kontroli negatywnej. Dlatego trudno jest ocenić skuteczność tylnikozyny, gdyż nie przeprowadzono żadnej diagnostyki bakteriologicznej, a zarówno tylnikozyna, jak i produkty stanowiące kontrolę pozytywną podawane były profilaktycznie pięć dni przed porodem.

Zasadniczo można uznać, że brak jest danych potwierdzających zaproponowane wskazania do stosowania u królików lub ich ilość jest minimalna.

Ponadto przy bardzo małej objętości roztworu do podania margines bezpieczeństwa tego produktu nie odpowiada zasadom bezpiecznego stosowania u królików. Margines bezpieczeństwa tylnikozyny podawanej we wstrzyknięciach jest bardzo wąski. Z tego powodu w 2005 r. CVMP ograniczył stosowanie produktu Micotil do owiec ważących ponad 15 kg i ustalił, że produkt może być podawany wyłącznie przez chirurgów weterynarii (procedura arbitrażu dotycząca produktu Micotil 300 (EMA/V/A/010) zgodnie z art. 35 dyrektywy 2001/82/WE). Wydaje się, że to ograniczenie zastosowania u owiec koliduje z dopuszczeniem produktu do obrotu z przeznaczeniem do stosowania u królików, które ważą mniej niż 5 kg (na ogół ubojowi poddawane są króliki o wadze około 2,5 kg). Dawka tylnikozyny wynosi 10 mg na kilogram masy ciała, co odpowiada objętości produktu wynoszącej 1 ml na 30 kg masy ciała. U samicy królika o masie ciała 5 kg wymagana byłaby dawka 0,1 ml produktu, a u królika hodowlanego około 0,05 ml. W przypadku tak niewielkich ilości produktu istnieje prawdopodobieństwo jego przedawkowania.

Po przeprowadzeniu oceny wspomnianych wyżej danych i wyrażeniu przez CVMP poważnych obaw dotyczących proponowanego zastosowania produktu u docelowego gatunku zwierząt, tj. królików, podmioty odpowiedzialne zgodziły się usunąć wszystkie odniesienia do królików z informacji o produkcie.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W wielu badaniach wykazano, że tylnikozyna stosowana w dawce wynoszącej 10 mg/kg masy ciała skutecznie zwalcza choroby układu oddechowego u bydła i owiec wywoływane przez *M. haemolytica* i *P. multocida*.

Ponieważ w okresie ostatnich dziesięciu lat wartości MIC ustalone dla *M. haemolytica* wykazywały tendencję wzrostową, w punkcie 5.1 „Właściwości farmakodynamiczne” charakterystyki produktu leczniczego należy uwzględnić dane dotyczące MIC₉₀ pochodzące z badań wyizolowanych ostatnio szczepów europejskich.

Na podstawie dostępnych danych wykazano, że tylnikozyna podawana w zaproponowanej dawce wynoszącej 10 mg/kg masy ciała skutecznie zwalcza martwicę szpary międzypalcowej u bydła i zanokcicę u owiec.

W badaniach wykazano, że tylnikozyna w dawce 10 mg/kg masy ciała skutecznie działa w ostrym zapaleniu gruczołu mlekowego u owiec wywołwanym przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma*

agalactiae, mimo że nie dowiedziono wyleczenia bakteriologicznego. Wykazany w badaniu klinicznym brak wyleczenia bakteriologicznego należy odnotować w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia dla każdego docelowego gatunku zwierząt” charakterystyki produktu leczniczego.

Po wyrażeniu przez CVMP poważnych obaw dotyczących stosowania produktu u docelowego gatunku zwierząt, tj. u królików, jak też „pomocniczo w opanowaniu ognisk zachorowań na enzoptyczne rzenie owiec wywoływane przez *Chlamydia psittaci*”, podmioty odpowiedzialne zgodziły się usunąć wszystkie odniesienia do królików i enzoptycznego rzenia owiec z informacji o produkcie.

Odnosnie do okresów karencji u bydła i owiec mogą istnieć obawy, że w przypadku podawania produktu zwierzęciu w okresie zasuszenia pokarmu pozostałości mogą być obecne w mleku przez kilka dni po porodzie. Z tego względu w punkcie 4.11 „Okres(-y) karencji” charakterystyki produktu leczniczego należy dodać następujące ostrzeżenia: (i) „Jeśli produkt podawany jest u krów w okresie zasuszenia (zgodnie z treścią punktu 4.7 charakterystyki produktu leczniczego), mleka nie należy przeznaczać do spożycia przez ludzi przez 36 dni po wycieleniu” oraz (ii) „Jeśli produkt podawany jest u owiec w okresie zasuszenia (zgodnie z treścią punktu 4.7 charakterystyki produktu leczniczego), mleka nie należy przeznaczać do spożycia przez ludzi przez 18 dni po wykoceniu”.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka produktu przeznaczonego do stosowania u bydła i owiec został uznany za korzystny, pod warunkiem wprowadzenia zaleconych zmian w informacji o produkcie (patrz aneks III).

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że:

- CVMP uznał, iż zakres procedury arbitrażu obejmuje harmonizację charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;
- CVMP przeanalizował zaproponowany przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tekst charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań oraz ulotki dla pacjenta i rozważył wszystkie przedstawione dane;

CVMP zalecił zmianę pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, do których charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotkę dla pacjenta przedstawiono w aneksie III dla produktu Micotil 300 Injectie i nazwy produktów związanych (patrz aneks I).

Aneks III

**Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie
opakowań oraz ulotka dla użytkownika**

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do uzupełnienia na szczecblu krajowym.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera:

Substancja czynna:

Tylmikozya 300 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło i owce

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Bydło

Leczenie chorób dróg oddechowych bydła wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Leczenie zakaźnego, martwicowego zapalenia skóry szpary międzyracicowej.

Owce

Leczenie infekcji dróg oddechowych wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Leczenie zakaźnego zapalenia skóry szpary międzyracicowej u owiec wywołanego przez *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*.

Leczenie ostrego zapalenia wymienia u owiec wywołanego przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Przeciwwskazania

Nie podawać dożylnie.

Nie podawać domięśniowo.

Nie podawać owcom o wadze poniżej 15 kg.

Nie podawać ssakom z rzędu naczelnych.

Nie podawać świniom.

Nie podawać koniom ani osłom.

Nie podawać kozom.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Owce

Badania kliniczne nie wykazały bakteriologicznego wyleczenia u owiec z ostrym zapaleniem wymienia wywołanym przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

Nie podawać owcom o wadze poniżej 15 kg ze względu na ryzyko toksyczności związanej z przedawkowaniem.

W celu uniknięcia przedawkowania u owiec, ważne jest ich dokładne zważenie. Zastosowanie strzykawki o pojemności 2 ml lub mniejszej ułatwia dokładne dawkowanie.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Podczas stosowania produktu należy uwzględnić oficjalne, krajowe i regionalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków.

W celu zapobiegania samoiniekcji, nie należy używać autostrzykawk.

Jeśli to możliwe, stosowanie produktu należy opierać na badaniu wrażliwości.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa osoby podającej lek:

**WSTRZYKNIECIE TYLMIKOZYNY CZŁOWIEKOWI MOŻE BYĆ ŚMIERTELNE
– NALEŻY STOSOWAĆ NAJWYŻSZE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI, ABY UNIKNĄĆ
PRZYPADKOWEJ SAMOINIEKCJI ORAZ DOKŁADNIE PRZESTRZEGAĆ
INSTRUKCJI PODAWANIA I PONIŻSZYCH WYTYCZNYCH**

- Niniejszy produkt powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nigdy nie należy przenosić strzykawki z produktem „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczepku krajowym)” z zamocowaną igłą. Igła powinna być zamocowana do strzykawki wyłącznie podczas napełniania strzykawki lekiem lub wykonywania wstrzyknięcia. Strzykawka i igła powinny być zawsze przechowywane osobno.
- Nie wolno stosować autostrzykawk.
- Należy upewnić się, że zwierzęta, również te znajdujące się w pobliżu, są odpowiednio unieruchomione.
- Podczas podawania leku „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczepku krajowym)” nie należy pracować samodzielnie.
- W przypadku samoiniekcji NALEŻY NATYCHMIAST ZGŁOSIĆ SIĘ DO LEKARZA i zabrać ze sobą fiolkę lub ulotkę z opakowania leku. Na miejsce wstrzyknięcia należy nałożyć opatrunek chłodzący (nie nakładać bezpośrednio lodu).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa osoby podającej lek:

- Unikać kontaktu ze skórą i oczami. W przypadku kontaktu leku ze skórą lub oczami, przemyć natychmiast wodą.
- Kontakt ze skórą może wywołać reakcję uczuleniową. Umyć ręce po użyciu produktu.

INFORMACJA DLA LEKARZA

ZANOTOWANO PRZYPADKI ŚMIERTELNE ZWIĄZANE Z WSTRZYKNIĘCIEM TYLMIKOZYNY CZŁOWIEKOWI.

Toksyczność dotyczy układu krążenia i może być wywoływana zablokowaniem kanału wapniowego. Dożylnie podanie chlorku wapnia należy rozważyć wyłącznie w przypadku potwierdzenia narażenia na działanie tylnikozyny.

W badaniach przeprowadzonych u psów stwierdzono działanie inotropowe ujemne tylnikozyny prowadzące do częstoskurczu oraz obniżenia systemowego ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna.

NIE PODAWAĆ ADRENALINY ANI LEKÓW BLOKUJĄCYCH RECEPTORY BETA-ADRENERGICZNE, NP. PROPRANOLOLU.

U świń ryzyko zgonu w wyniku podania tylnikozyny wzrasta po podaniu adrenaliny.

U psów wykazano korzystny wpływ chlorku wapnia podanego dożylnie na stan inotropowy lewej komory oraz poprawę ciśnienia tętniczego i częstoskurczu.

Dane przedkliniczne i sporadyczne przypadki kliniczne sugerują, że wlew chlorku wapnia może częściowo przeciwdziałać zmianom ciśnienia tętniczego krwi i tętna u ludzi wywołanym przez tylnikozynę.

Można również rozważyć podanie dobutaminy ze względu na dodatnie działanie inotropowe, mimo braku wpływu na częstoskurcz.

Tylnikozyna utrzymuje się w tkankach przez kilka dni oraz wymaga ścisłego monitorowania układu krążenia, a także zastosowania leczenia wspomagającego.

Zaleca się, aby lekarze prowadzący pacjentów narażonych na działanie tego związku konsultowali leczenie z Krajowym Ośrodkiem Informacji o Zatruciach: ... **wstawić odpowiedni krajowy nr telefonu (do uzupełnienia na szczelku krajowym)**

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Sporadycznie może wystąpić obrzęk tkanek miękkich w okolicy wstrzyknięcia, który ustępuje w ciągu 5-8 dni. W rzadkich przypadkach obserwowano pokładanie, brak koordynacji i drgawki.

Po jednym podaniu dożylnym dawki 5 mg/kg masy ciała oraz po podskórnym podawaniu dawek 150 mg/kg masy ciała w odstępach 72-godzinnych obserwowano zgony bydła. U świń zgony obserwowano po domięśniowym podaniu dawki 20 mg/kg masy ciała. Zgony owiec następowały po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 7,5 mg/kg masy ciała.

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży nie zostało określone.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikających ze stosowania produktu.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U niektórych gatunków obserwowano interakcje pomiędzy makrolidami i jonoforami.

4.9 Dawkowanie i droga podawania

Wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych.

Podawać 10 mg tylnikozyny na 1 kg masy ciała (odpowiada 1 ml „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczelku krajowym)” na 30 kg masy ciała).

Bydło:**Sposób podawania:**

Pobrać właściwą dawkę z fiolki i zdjąć igłę ze strzykawki, pozostawiając igłę w fiolce. W przypadku podawania leku grupie zwierząt igłę należy pozostawić w fiolce do pobierania kolejnych dawek.

Unieruchomić zwierzę i włożyć podskórnie osobną igłę w miejscu wstrzyknięcia, najlepiej w fałd skórny klatki piersiowej za łopatką. Przymocować strzykawkę do igły i wstrzyknąć lek w podstawę fałdu skórno. Nie wstrzykiwać większych dawek niż 20 ml w jedno miejsce.

Owce:**Sposób podawania:**

W celu uniknięcia przedawkowania u owiec, ważne jest ich dokładne zważenie. Zastosowanie strzykawek o pojemności 2 ml lub mniejszej ułatwia dokładne dawkowanie leku.

Pobrać właściwą dawkę z fiolki i zdjąć igłę ze strzykawki, pozostawiając igłę w fiolce.

Unieruchomić owcę opierając się o nią własnym ciałem i włożyć osobną igłę podskórnie w miejsce wstrzyknięcia, czyli w fałd skórny klatki piersiowej za łopatką. Przymocować strzykawkę do igły i wstrzyknąć lek w podstawę fałdu skórno. Nie wstrzykiwać większych dawek niż 2 ml w jedno miejsce.

W przypadku braku poprawy po upływie 48 godzinach, należy potwierdzić diagnozę.

Unikać wprowadzania zanieczyszczeń do zawartości fiolki podczas iniekcji. Fiolkę należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek obcych i/lub nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W przypadku zaobserwowania takich oznak fiolkę należy poddać utylizacji.

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

U bydła nie stwierdzono zgonów po podaniu trzech iniekcji podskórnych w dawkach 10, 30 i 50 mg/kg masy ciała w odstępach 72 godzin. Zgodnie z oczekiwaniami, w miejscu wstrzyknięcia zaobserwowano obrzęk. Jediną zmianą obserwowaną w badaniu sekcyjnym była martwica mięśnia sercowego w grupie otrzymującej dawkę 50 mg/kg masy ciała.

Dawki 150 mg/kg masy ciała podawane podskórnie w odstępach 72 godzin powodowały zgon. Obserwowano obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, natomiast jedyną zmianą obserwowaną w badaniu sekcyjnym była nieznaczna martwica mięśnia sercowego. Inne obserwowane objawy obejmowały: trudności w poruszaniu, zmniejszony apetyt i częstoskurcz.

U owiec podanie pojedynczej dawki (ok. 30 mg/kg masy ciała) może wywoływać nieznacznie przyspieszony oddech. Wyższe dawki (150 mg/kg masy ciała) wywoływały ataksję, letarg oraz niemożność uniesienia łba.

Zgony były obserwowane po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 5 mg/kg masy ciała u bydła oraz dawki 7,5 mg/kg masy ciała u owiec.

4.11 Okres (-y) karencji

Bydło:

Tkanki jadalne: 70 dni

Mleko: 36 dni

W przypadku podawania leku bydłu w okresie zasuszenia lub ciężarnym, mlecznym jałówkom (zgodnie z punktem 4.7 powyżej) mleko nie powinno być spożywane przez ludzi przez 36 dni po ocieleniu.

Owce:

Tkanki jadalne: 42 dni
Mleko: 18 dni

W przypadku podawania leku owcom w okresie zasuszenia lub ciężarnym owcom (zgodnie z punktem 4.7 powyżej) mleko nie powinno być spożywane przez ludzi przez 18 dni po ocieceniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwbakteryjne do regularnego stosowania, makrolidy.
Kod ATCvet: QJ01FA91

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tylmikozyne jest antybiotykiem półsyntetycznym z grupy makrolidów o działaniu głównie bakteriobójczym. Uważa się, że ma wpływ na syntezę białek. Wykazuje działanie bakteriostatyczne, lecz w dużych stężeniach może mieć działanie bakteriobójcze. Działanie bakteriobójcze głównie dotyczy mikroorganizmów Gram-dodatnich oraz niektórych Gram-ujemnych i mykoplazm izolowanych od bydła i owiec. Działanie leku zostało wykazane w szczególności w odniesieniu do następujących drobnoustrojów:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, oraz mykoplazmy izolowane od bydła i owiec.

Minimalne stężenie hamujące (MIC) mierzone w wyizolowanych niedawno (2009-2012) szczepach europejskich pochodzących od bydła z chorobami dróg oddechowych.

Gatunki bakterii	Zakres 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

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI) ustanowił kryteria interpretacji skuteczności tylmikozyne wobec *M. haemolytica* pochodzenia bydłowego dotyczące konkretnie choroby dróg oddechowych bydła: $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = wrażliwość, $16 \mu\text{g/ml}$ = wartości pośrednie oraz $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = oporność. Obecnie CLSI nie dysponuje kryteriami interpretacji dla *P. multocida* pochodzenia bydłowego, lecz określił kryteria interpretacji dla *P. multocida* pochodzenia świńskiego dotyczące konkretnie choroby dróg oddechowych świń: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = wrażliwość oraz $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = oporność.

Dowody naukowe sugerują, że makrolidy wykazują działanie synergistyczne z układem odpornościowym żywiciela. Wydaje się, że makrolidy wzmacniają właściwości bakteriobójcze fagocytów.

Po doustnym lub pozajelitowym podaniu tylmikozyne toksyczność narządowa dotyczy głównie serca. Główne skutki sercowe obejmują przyspieszone tętno (częstoskurcz) oraz obniżenie kurczliwości (ujemny efekt inotropowy). Toksyczność sercowo-naczyniowa może być wynikiem blokady kanału wapniowego.

U psów leczenie CaCl_2 wykazało działanie inotropowo dodatnie na lewą komorę po podaniu tylmikozyne oraz pewne zmiany w zakresie ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca. Dobutamina częściowo niweluje skutki ujemnego działania inotropowego wywołanego przez podanie tylmikozyne psom. Antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, np. propranolol, nasilają ujemny efekt inotropowy tylmikozyne u psów.

Domięśniowe podanie świniom 10 mg tylmikozyny/kg masy ciała wywoływało przyspieszony oddech, wymioty i drgawki; dawka 20 mg/kg masy ciała powodowała zgon w 3 z 4 przypadków, natomiast dawka 30 mg/kg masy ciała wywołała zgon wszystkich 4 badanych świń. Dożylnie podanie 4,5-5,6 mg tylmikozyny/kg masy ciała, a następnie dożylnie podanie 1 ml epinefryny (1/1000) od 2 do 6 razy wywołało zgon wszystkich 6 badanych świń. Wszystkie świny, którym podano dożylnie 4,5-5,6 mg tylmikozyny/kg masy ciała bez podawania epinefryny, przeżyły. Wyniki te sugerują, że dożylnie podawanie epinefryny może być przeciwwskazane.

Zaobserwowano oporność krzyżową między tylmikozyną i innymi makrolidami oraz linkomycyną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja: Przeprowadzonych zostało kilka badań. Wyniki wykazały, że po podskórnym podaniu bydłu i owcom do grzbietowo-bocznej części klatki piersiowej zgodnie z zaleceniami, główne parametry były następujące:

	Wielkość dawki	Maks. czas	Maks. stężenie
Bydło:			
Nowo narodzone cielęta	10 mg/kg masy ciała	1 godzina	1,55 µg/ml
Bydło w tuczarni	10 mg/kg masy ciała	1 godzina	0,97 µg/ml
Owce			
Zwierzęta o wadze 40 kg	10 mg/kg masy ciała	8 godzin	0,44 µg/ml
Zwierzęta o wadze 28-50 kg	10 mg/kg masy ciała	8 godzin	1,18 µg/ml

Dystrybucja: Po podaniu podskórnym tylmikozyna jest rozprowadzana po całym organizmie, lecz szczególnie wysokie stężenie jest notowane w płucach.

Biotransformacja: Powstaje kilka metabolitów, z których głównym jest T1 (N-demetylo-tylmikozyna). Jednak większość tylmikozyny jest wydalana w niezmienionej postaci.

Eliminacja: Po wstrzyknięciu podskórnym tylmikozyna jest wydalana głównie w kale za pośrednictwem żółci, lecz niewielka część jest również wydalana w moczu. Okres półtrwania po wstrzyknięciu podskórnym u bydła wynosi 2-3 dni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy
Kwas fosforowy (w celu regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Chronić przed bezpośrednim działaniem słońca.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolki o pojemności 25 ml, 50 ml, 100 ml lub 250 ml wykonane ze szkła oranżowego (typu I lub typu II) zamykane szczelnie gumową zatyczką z aluminiowym uszczelnieniem. Każda fiolka jest pakowana do tekturowego opakowania.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

Produktu leczniczego weterynaryjnego nie należy utylizować przez wylewanie do ścieków ani kanalizacji.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Opakowanie tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do uzupełnienia na szczelblu krajowym.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Tylmikozyzna 300 mg/ml

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

25 ml

50 ml

100 ml

250 ml

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło i owce

6. WSKAZANIA LECZNICZE

Bydło

Leczenie chorób dróg oddechowych bydła wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Leczenie zakaźnego, martwicowego zapalenia skóry szpary międzyracicowej..

Owce

Leczenie infekcji dróg oddechowych wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Leczenie zakaźnego zapalenia skóry szpary międzyracicowej u owiec wywołanego przez *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*.

Leczenie ostrego zapalenia wymienia u owiec wywołanego przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

WYŁĄCZNIE DO WSTRZYKNIĘĆ PODSKÓRNYCH.

Przed użyciem należy przeczytać rozkładaną etykietę lub ulotkę.

Podczas stosowania produktu należy uwzględnić oficjalne, krajowe i lokalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków.

W celu zapobiegania samoiniekcji nie należy używać autostrzykawk.

Produkt należy stosować w oparciu o ocenę wrażliwości.

Unikać wprowadzania zanieczyszczeń do zawartości fiolki podczas stosowania. Fiolkę należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek obcych i/lub nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W przypadku zaobserwowania takich oznak fiolkę należy poddać utylizacji.

Podawać 10 mg tylmikozyny na 1 kg masy ciała (co odpowiada 1 ml „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczelblu krajowym)” na 30 kg masy ciała).

Nie podawać owcom o masie poniżej 15 kg ze względu na ryzyko toksyczności związanej z przedawkowaniem.

W celu uniknięcia przedawkowania u owiec, ważne jest ich dokładne zważenie. Zastosowanie strzykawek o pojemności 2 ml lub mniejszej ułatwia dokładne dawkowanie leku.

W przypadku braku poprawy po upływie 48 godzin, należy potwierdzić diagnozę.

8. OKRES KARENCJI

Bydło:

Tkanki jadalne: 70 dni

Mleko: 36 dni

Owce:

Tkanki jadalne: 42 dni

Mleko: 18 dni

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Nie podawać dożylnie. Po podaniu dożylnym bydłu i owcom obserwowano zgony.

Nie podawać domięśniowo.

Nie podawać owcom o wadze poniżej 15 kg.

Nie podawać koniom, osłom, świniom, kozom ani ssakom z rzędu naczelnych. Wstrzykiwanie leku kozom i świniom wywołuje zgon.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa osoby podającej lek

WSTRZYKNIECIE TYLMIKOZYNY CZŁOWIEKOWI MOŻE BYĆ ŚMIERTELNE
– NALEŻY STOSOWAĆ NAJWYŻSZE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI, ABY UNIKNĄĆ
PRZYPADKOWEJ SAMOINIEKCJI ORAZ DOKŁADNIE PRZESTRZEGAĆ
INSTRUKCJI PODAWANIA I PONIŻSZYCH WYTYCZNYCH

- Niniejszy produkt powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nigdy nie należy przenosić strzykawki z produktem „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczelblu krajowym)” z zamocowaną igłą. Igła powinna być zamocowana do strzykawki wyłącznie podczas napełniania strzykawki lekiem lub wykonywania wstrzyknięcia. Strzykawka i igła powinny być zawsze przechowywane osobno.
- Nie wolno stosować autostrzykawk.
- Należy upewnić się, że zwierzęta, również te znajdujące się w pobliżu, są odpowiednio unieruchomione.

- Podczas podawania leku „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczelblu krajowym)” nie należy pracować samodzielnie.
- W przypadku samoiniekcji NALEŻY NATYCHMIAST ZGŁOSIĆ SIĘ DO LEKARZA i zabrać ze sobą fiolkę lub ulotkę z opakowania leku. Na miejsce wstrzyknięcia należy nałożyć opatrunek chłodzący (nie nakładać bezpośrednio lodu).

INFORMACJA DLA LEKARZA: szczegółowe informacje podano na wewnętrznej stronie etykiety lub w ulotce dołączonej do opakowania.

Dodatkowe ostrzeżenia:

- Unikać kontaktu ze skórą i oczami. W przypadku kontaktu leku ze skórą lub oczami, przemyć natychmiast wodą.
- Kontakt ze skórą może wywołać reakcję uczuleniową. Umyć ręce po użyciu produktu.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności

Po otwarciu przechowywać maks. 28 dni.

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Chronić przed bezpośrednim działaniem słońca.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami krajowymi.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt.
Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do wypełnienia na szczelblu krajowym

16. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do wypełnienia na szczelblu krajowym

17. NUMER SERII

Nr serii

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

Szklana fiolka – etykieta na dnie (dane na rozkładanej etykiecie są identyczne jak na ulotce dołączonej do opakowania)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Tylmikozyne 300 mg/ml

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło i owce

6. WSKAZANIA LECZNICZEBydło

Leczenie chorób dróg oddechowych bydła wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Leczenie zakaźnego, martwicowego zapalenia skóry szpary międzyracicowej. .

Owce

Leczenie infekcji dróg oddechowych wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Leczenie zakaźnego zapalenia skóry szpary międzyracicowej u owiec wywołanego przez *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*.

Leczenie ostrego zapalenia wymienia u owiec wywołanego przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

WYŁĄCZNIE DO WSTRZYKNIĘĆ PODSKÓRNYCH.

Przed użyciem należy przeczytać rozkładaną etykietę lub ulotkę.

8. OKRES KARENCJI

Szczegółowe informacje znajdują się na rozkładanej etykiecie lub w ulotce.

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa osoby podającej lek

WSTRZYKNIĘCIE TYLMIKOZYNY CZŁOWIEKOWI MOŻE BYĆ ŚMIERTELNE
– NALEŻY STOSOWAĆ NAJWYŻSZE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI, ABY UNIKNĄĆ
PRZYPADKOWEJ SAMOINIEKCJI ORAZ DOKŁADNIE PRZESTRZEGAĆ
INSTRUKCJI PODAWANIA I PONIŻSZYCH WYTTCZYNYCH

- Niniejszy produkt powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nigdy nie należy przenosić strzykawki z produktem „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczelblu krajowym)” z zamocowaną igłą. Igła powinna być zamocowana do strzykawki wyłącznie podczas napełniania strzykawki lekiem lub wykonywania wstrzyknięcia. Strzykawka i igła powinny być zawsze przechowywane osobno.
- Nie wolno stosować autostrzykawk.
- Należy upewnić się, że zwierzęta, również te znajdujące się w pobliżu, są odpowiednio unieruchomione.
- Podczas podawania leku „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczelblu krajowym)” nie należy pracować samodzielnie.
- W przypadku samoiniekcji NALEŻY NATYCHMIAST ZGŁOSIĆ SIĘ DO LEKARZA i zabrać ze sobą fiolkę lub ulotkę z opakowania leku. Na miejsce wstrzyknięcia należy nałożyć opatrunek chłodzący (nie nakładać bezpośrednio lodu).

INFORMACJA DLA LEKARZA: szczegółowe informacje podano na wewnętrznej stronie etykiety lub w ulotce dołączonej do opakowania.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności

Po otwarciu przechowywać maks. 28 dni.

Zawartość otwartego opakowania należy zużyć do

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Chronić przed bezpośrednim działaniem słońca.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami krajowymi.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt.

Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

16. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

17. NUMER SERII

Nr serii

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA

Nazwa produktu (do uzupełnienia na szczelbu krajowym)

1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Podmiot odpowiedzialny:

Do uzupełnienia na szczelbu krajowym

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

Do uzupełnienia na szczelbu krajowym

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do wypełnienia na szczelbu krajowym

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Tylmikozyzna 300 mg/ml

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Bydło

Leczenie chorób dróg oddechowych bydła wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Leczenie zakaźnego, martwicowego zapalenia skóry szpary międzyracicowej..

Owce

Leczenie infekcji dróg oddechowych wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Leczenie zakaźnego zapalenia skóry szpary międzyracicowej u owiec wywołanego przez *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*.

Leczenie ostrego zapalenia wymienia u owiec wywołanego przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie podawać dożylnie.

Nie podawać domięśniowo.

Nie podawać owcom o wadze poniżej 15 kg.

Nie podawać ssakom z rzędu naczelnych.

Nie podawać świniom.

Nie podawać koniom ani osłom.

Nie podawać kozom.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Sporadycznie może wystąpić obrzęk tkanek miękkich w okolicy wstrzyknięcia, który ustępuje w ciągu 5-8 dni. W rzadkich przypadkach obserwowano pokładanie, brak koordynacji i drgawki.

Po jednym podaniu dożylnym dawki 5 mg/kg masy ciała oraz po podskórnym podawaniu dawek 150 mg/kg masy ciała w odstępach 72-godzinnych obserwowano zgony bydła. U świń zgony obserwowano po domięśniowym podaniu dawki 20 mg/kg masy ciała. Zgony owiec następowały po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 7,5 mg/kg masy ciała.

W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek poważnych objawów lub innych objawów niewymienionych w ulotce informacyjnej, poinformuj o nich lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło i owce.

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

WYŁĄCZNIE DO WSTRZYKNIĘĆ PODSKÓRNYCH.

Podawać 10 mg tylmikozyiny na 1 kg masy ciała (co odpowiada 1 ml „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczelblu krajowym)” na 30 kg masy ciała).

Bydło:

Sposób podawania:

Pobrać właściwą dawkę z fiolki i zdjąć igłę ze strzykawki, pozostawiając igłę w fiolce. W przypadku podawania leku grupie zwierząt igłę należy pozostawić w fiolce do pobierania kolejnych dawek. Unieruchomić zwierzę i włożyć podskórną igłę w miejscu wstrzyknięcia, najlepiej w fałd skórny klatki piersiowej za łopatką. Przymocować strzykawkę do igły i wstrzyknąć lek w podstawę fałdu skórno. Nie wstrzykiwać więcej niż 20 ml w jedno miejsce.

Owce:

Sposób podawania:

W celu uniknięcia przedawkowania u owiec, ważne jest ich dokładne zważenie. Zastosowanie strzykawek o pojemności 2 ml lub mniejszej ułatwia dokładne dawkowanie leku.

Pobrać właściwą dawkę z fiolki i zdjąć igłę ze strzykawki, pozostawiając igłę w fiolce. Unieruchomić owcę opierając się o nią własnym ciałem i włożyć osobną igłę podskórną w miejsce wstrzyknięcia, czyli w fałd skórny klatki piersiowej za łopatką. Przymocować strzykawkę do igły i wstrzyknąć lek w podstawę fałdu skórno. Nie wstrzykiwać więcej niż 2 ml w jedno miejsce.

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Podczas stosowania produktu należy uwzględnić oficjalne, krajowe i regionalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków.

W celu zapobiegania samoiniekcji nie należy używać autostrzykawek.

Produkt należy stosować w oparciu o ocenę wrażliwości.

W przypadku braku poprawy po upływie 48 godzin, należy potwierdzić diagnozę.

Unikać wprowadzania zanieczyszczeń do zawartości fiolki podczas iniekcji. Nie stosować leku „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczelblu krajowym)” w przypadku zaobserwowania cząstek obcych i/lub nieprawidłowego wyglądu fizycznego.

10. OKRES KARENCJI

Bydło:

Tkanki jadalne: 70 dni

Mleko: 36 dni

W przypadku podawania leku bydłu w okresie zasuszenia lub ciężarnym, mlecznym jałówkom mleko nie powinno być spożywane przez ludzi przez 36 dni po ocieleniu.

Owce:

Tkanki jadalne: 42 dni

Mleko: 18 dni

W przypadku podawania leku owcom w okresie zasuszenia lub ciężarnym owcom mleko nie powinno być spożywane przez ludzi przez 18 dni po ocieleniu.

11. SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Chronić przed bezpośrednim działaniem słońca

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie obok oznaczenia EXP.

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: 28 dni

Nie stosować leku „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczelblu krajowym)” w przypadku zaobserwowania cząstek obcych i/lub nieprawidłowego wyglądu fizycznego.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt:

Owce

Badania kliniczne nie wykazały bakteriologicznego wyleczenia u owiec z ostrym zapaleniem wymienia wywołanym przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

Nie podawać owcom o wadze poniżej 15 kg ze względu na ryzyko toksyczności związanej z przedawkowaniem.

W celu unikania przedawkowania u owiec bardzo ważne jest ich dokładne zważenie. Zastosowanie strzykawki o pojemności 2 ml lub mniejszej ułatwia dokładne dawkowanie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa osoby podającej lek

WSTRZYKNIECIE TYLMIKOZYNY CZŁOWIEKOWI MOŻE BYĆ ŚMIERTELNE
– NALEŻY STOSOWAĆ NAJWYŻSZE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI, ABY UNIKNAĆ
PRZYPADKOWEJ SAMOINIEKCJI ORAZ DOKŁADNIE PRZESTRZEGAĆ
INSTRUKCJI PODAWANIA I PONIŻSZYCH WYTTCZNYCH

- Niniejszy produkt powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nigdy nie należy przenosić strzykawki z produktem „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczelblu krajowym)” z zamocowaną igłą. Igła powinna być zamocowana do strzykawki wyłącznie podczas napełniania strzykawki lekiem lub wykonywania wstrzyknięcia. Strzykawka i igła powinny być zawsze przechowywane osobno.
- Nie wolno stosować autostrzykawk.
- Należy upewnić się, że zwierzęta, również te znajdujące się w pobliżu, są odpowiednio unieruchomione.
- Podczas podawania leku „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczelblu krajowym)” nigdy nie należy pracować samodzielnie.
- W przypadku samoiniekcji NALEŻY NATYCHMIAST ZGŁOSIĆ SIĘ DO LEKARZA i zabrać ze sobą fiolkę lub ulotkę z opakowania leku. Na miejsce wstrzyknięcia należy nałożyć opatrunek chłodzący (nie nakładać bezpośrednio lodu).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa osoby podającej lek:

- Unikać kontaktu ze skórą i oczami. W przypadku kontaktu leku ze skórą lub oczami, przemyć natychmiast wodą.
- Kontakt ze skórą może wywołać reakcję uczuleniową. Umyć ręce po użyciu produktu.

INFORMACJA DLA LEKARZA

ZANOTOWANO PRZYPADKI ŚMIERTELNE ZWIĄZANE Z WSTRZYKNIECIEM TYLMIKOZYNY CZŁOWIEKOWI.

Toksyczność dotyczy układu krążenia i może być wywoływana zablokowaniem kanału wapniowego. Dożylnie podanie chlorku wapnia należy rozważyć wyłącznie w przypadku potwierdzenia narażenia na działanie tylnikozyny.

W badaniach przeprowadzonych u psów stwierdzono działanie inotropowe ujemne tylnikozyny prowadzące do częstoskurczu oraz obniżenia systemowego ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna.

NIE PODAWAĆ ADRENALINY ANI LEKÓW BLOKUJĄCYCH RECEPTORY BETA-ADRENERGICZNE, NP. PROPRANOLOLU.

U świń ryzyko zgonu w wyniku podania tylnikozyny wzrasta po podaniu adrenaliny.

U psów wykazano korzystny wpływ chlorku wapnia podanego dożylnie na stan inotropowy lewej komory oraz poprawę ciśnienia tętniczego i częstoskurczu.

Dane przedkliniczne i sporadyczne przypadki kliniczne sugerują, że wlew chlorku wapnia może częściowo przeciwdziałać zmianom ciśnienia tętniczego krwi i tętna u ludzi wywołanym przez tylnikozynę.

Można również rozważyć podanie dobutaminy ze względu na dodatnie działanie inotropowe, mimo braku wpływu na częstoskurcz.

Tylnikozyna utrzymuje się w tkankach przez kilka dni oraz wymaga ścisłego monitorowania układu krążenia, a także zastosowania leczenia wspomagającego.

Zaleca się, aby lekarze prowadzący pacjentów narażonych na działanie tego związku konsultowali leczenie z Krajowym Ośrodkiem Informacji o Zatruciach: ... **wstawić odpowiedni krajowy nr telefonu (do uzupełnienia na szczelblu krajowym)**

Ciąża:

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży nie zostało określone.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikających ze stosowania produktu.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

U bydła nie stwierdzono zgonów po podaniu trzech iniekcji podskórnych w dawkach 10, 30 i 50 mg/kg masy ciała w odstępach 72 godzin. Zgodnie z oczekiwaniami, w miejscu wstrzyknięcia zaobserwowano obrzęk. Jediną zmianą obserwowaną w badaniu sekcyjnym była martwica mięśnia sercowego w grupie otrzymującej dawkę 50 mg/kg masy ciała.

Dawki 150 mg/kg masy ciała podawane podskórnie w odstępach 72 godzin powodowały zgon. Obserwowano obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, natomiast jedyną zmianą obserwowaną w badaniu sekcyjnym była nieznaczna martwica mięśnia sercowego. Inne obserwowane objawy obejmowały: trudności w poruszaniu, zmniejszony apetyt i częstoskurcz.

U owiec podanie pojedynczej dawki (ok. 30 mg/kg masy ciała) może wywoływać nieznacznie przyspieszony oddech. Wyższe dawki (150 mg/kg masy ciała) wywoływały ataksję, letarg oraz niemożność uniesienia łba.

Zgony były obserwowane po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 5 mg/kg masy ciała u bydła oraz dawki 7,5 mg/kg masy ciała u owiec.

Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

O sposoby usunięcia beзуżytecznych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pozwolą one na lepszą ochronę środowiska.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI.

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

15. INNE INFORMACJE

Lek „nazwa produktu (do uzupełnienia na szczeblu krajowym)” jest dostępny w fiolkach o pojemności 25 ml, 50 ml, 100 ml lub 250 ml ze szkła oranżowego (typu I lub typu II) zamykanych gumową zatyczką z aluminiowym uszczelnieniem. Każda fiołka jest pakowana do tekturowego opakowania. Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.