

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH
WETERYNARYJNYCH, GATUNKI ZWIERZĄT, DROGA PODANIA, PODMIOTY
ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

40 g tylmikozyny na 1000 g

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa własna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgia	Pulmotil 40 VET Premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	40g tylmikozyny na 1000g	Świnie	Podanie doustne
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Niemcy	Pulmotil G 40 AMV	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	40g tylmikozyny na 1000g	Świnie	Podanie doustne
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Germany	Pulmotil G 40 Granulat	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	40g tylmikozyny na 1000g	Świnie	Podanie doustne
Dania	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Dania	Pulmotil Vet	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	40g tylmikozyny na 1000g	Świnie	Podanie doustne
Hiszpania	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Hiszpania	PULMOTIL 40	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	40g tylmikozyny na 1000g	Świnie	Podanie doustne
Francja	Lilly France SA Départament Elanco Santé Animale 13 Rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Francja	Pulmotil Tilmicosine 40 Porcins	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	40g tylmikozyny na 1000g	Świnie	Podanie doustne

Irlandia	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Wielka Brytania	Pulmotil G40 Premix	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	40g tylmikozyzny na 1000g	Świnie	Podanie doustne
Holandia	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Holandia	Pulmotil G40 premix	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	40g tylmikozyzny na 1000g	Świnie	Podanie doustne
Portugalia	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugalia	PULMOTIL G40 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	40g tylmikozyzny na 1000g	Świnie	Podanie doustne

100 g tylmikozyny na 1000 g

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa własna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	PULMOTIL Prämix 10% - Granulat für Schweine	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgia	Pulmotil 100 VET Premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52-Bte Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgia	Pulmotil 100 Granules	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Niemcy	Pulmotil G 100 AMV	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Niemcy	Pulmotil G 100	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Dania	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Dania	Pulmotil Vet	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne

Dania	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Dania	Pulmotil Vet Oralt pulver	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylnikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Hiszpania	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Hiszpania	PULMOTIL 100	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylnikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Irlandia	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Wielka Brytania	Pulmotil G100 Premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylnikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Włochy	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Florence Włochy	PULMOTIL G100 PREMIX	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylnikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Luksemburg	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue del'Etuve 52-Bte 1Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgia	Pulmotil 100 Vet Premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylnikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Holandia	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Holandia	Pulmotil G100 premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylnikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne

Portugalia	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugalia	PULMOTIL G100 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylnikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Wielka Brytania	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Wielka Brytania	Pulmotil G100 Premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	100g tylnikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne

200 g tylmikozyny na 1000 g

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa własna	Moc	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Austria	Pulmotil Prämix 20%	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie, króliki	Podanie doustne
Belgia	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgia	Pulmotil 200 VET Premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie, króliki	Podanie doustne
Czechy	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	PULMOTIL 200 prm. ad us. vet.	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Cypr	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	Pulmotil G200 Premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Niemcy	Pulmotil G 20% AMV	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne

Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Niemcy	Pulmotil G 20%	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Dania	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Dania	Pulmotil Vet	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Grecja	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	Pulmotil 200 medicated premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Hiszpania	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Hiszpania	PULMOTIL 200	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Węgry	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	Pulmotil G 200 premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Irlandia	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Wielka Brytania	Pulmotil G200 Premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne

Włochy	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Florence Włochy	PULMOTIL G200 PREMIX	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie, króliki	Podanie doustne
Łotwa	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	Pulmotil 200 premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Luksemburg	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue del'Etuve 52-Bte 1Stoofstraat 52 1000 Brussel Belgia	Pulmotil 200 Vet Premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie, króliki	Podanie doustne
Holandia	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Holandia	Pulmotil G200 premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Polska	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	Pulmotil 200	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Portugalia	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugalia	PULMOTIL G200 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne

Rumunia	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	Pulmotil 200 Vet Premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne
Słowacja	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna Austria	PULMOTIL G 200	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie różne	Podanie doustne
Wielka Brytania	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Wielka Brytania	Pulmotil G200 Premix	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	200 g tylmikozyny na 1000 g	Świnie	Podanie doustne

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU PULMOTIL VET PREMIX

1. Wprowadzenie

Preparat Pulmotil VET Premix do sporządzania paszy leczniczej jest obecnie zarejestrowany w 19 państwach członkowskich UE i dostępny w trzech różnych dawkach (40 g, 100 g i 200 g na kg). Większość pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przyznano w drodze procedur krajowych. Jednak pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały także przyznane w drodze dwóch oddzielnych procedur wzajemnego uznania, w których referencyjnymi państwami członkowskimi były Włochy i Irlandia.

Procedura arbitrażu została przeprowadzona na wniosek Belgii w związku z rozbieżnymi decyzjami podjętymi w różnych państwach członkowskich odnośnie do ChPL preparatów: Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix pod różnymi nazwami.

Główne obszary niezgodności w istniejących ChPL to (przede wszystkim):

- 4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt: w niektórych państwach członkowskich preparat jest zalecany dla królików, a w innych nie.
- 4.9 Dawkowanie i droga(i) podania: stwierdzono różnice dotyczące zalecanego dawkowania i czasu trwania leczenia w państwach członkowskich.
- 4.11 Okres(-y) karencji: w przypadku świń zatwierdzone dla produktu okresy karencji są różne w państwach członkowskich i wynoszą od 7 do 21 dni przed ubojem.

2. Omówienie

Na prośbę CVMP podmioty odpowiedzialne przedstawiły:

- pełny wykaz różnic pomiędzy ChPL preparatów zatwierdzonych w państwach członkowskich;
- propozycję ujednoliconej informacji o produkcie (ChPL, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna) z uwzględnieniem najnowszych zaleceń;
- dostępne odpowiednie dane uzasadniające tę proponowaną ujednoliconą informację o produkcie.

Skuteczność u świń

Odnosnie do stosowania w profilaktyce CVMP dokonał oceny badania pilotażowego, czterech badań dotyczących ustalenia dawki i 12 sprawozdań z badań terenowych. Odnosnie do stosowania w leczeniu oceniono sprawozdania z badań terenowych stanowiących część dwóch europejskich programów terenowych badań klinicznych (9 badań terenowych fazy I i 10 – fazy II) i dwa dodatkowe sprawozdania z badań terenowych.

CVMP uznaje, że wykazano skuteczność tylnikozyny w dawce 8–16 mg/kg masy ciała/dobę (równoważnik 200–400 ppm w paszy), stosowanej przez 15–21 dni w profilaktyce i leczeniu zakażeń dróg oddechowych u świń.

W odniesieniu do patogenów chorobotwórczych należy usunąć drobnoustroj *Haemophilus parasuis*. Można zaakceptować następujące wskazanie: Profilaktyka i leczenie choroby układu oddechowego wywołanej przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* i inne drobnoustroje wrażliwe na tylnikozynę u świń.

Skuteczność u królików

Króliki zatwierdzono jako docelowe gatunki zwierząt dla preparatu Pulmotil 200 Vet Premix jedynie w Austrii, Belgii, Luksemburgu i we Włoszech. CVMP dokonał oceny analizy PK/PD mającej na celu poparcie stosowania leku w chorobie układu oddechowego u królików, a także jednego badania klinicznego oraz danych z literatury naukowej i danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne. W opinii CVMP nie przedstawiono danych na poparcie wskazania w chorobie jelit wywołanej przez *Clostridia*, ujętego w ChPL w Austrii i we Włoszech.

Odnosnie do stosunku korzyści do ryzyka dla docelowego gatunku królika CVMP uznaje, że jest on pozytywny:

- mimo że terenowe badania kliniczne, w których oceniano dawkowanie leku, mają pewne braki, badania przedkliniczne i ostatnie wyniki MIC wskazują, że skuteczna dawka w paszy wynosi 12,5 mg/kg przez 7 dni w profilaktyce i leczeniu choroby układu oddechowego wywołanej przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica* u królików;
- króliki są gatunkiem zwierząt o mniejszym znaczeniu, w którego przypadku dostępność zatwierdzonych weterynaryjnych produktów leczniczych jest szczególnym problemem;
- wcześniejsze stosowanie i różne etapy leczenia zostały obecnie przedstawione w ujednoliconej ChPL (zalecane jest pobieranie próbek do badań bakteriologicznych i testów wrażliwości).

CVMP może zatwierdzić:

- a) Wskazanie do stosowania u królików: Profilaktyka i leczenie choroby układu oddechowego wywołanej przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica* wrażliwe na tilmikozynę.
- b) Dawkowanie i droga podawania: Preparat podawany w paszy w dawce 12 mg/kg masy ciała/dobę (co odpowiada 200 ppm w paszy) przez 7 dni.

Okresy karencji

Można zatwierdzić przedstawioną przez podmioty odpowiedzialne propozycję ujednolicenia okresów karencji dla obu gatunków, ustalonych na podstawie przedstawionych wyników głównych badań dotyczących pozostałości:

świnie – 21 dni,
króliki – 4 dni.

Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: proponowany okres 2 lat jest dopuszczalny.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 miesiące; nie jest ujęty w propozycji podmiotów odpowiedzialnych, ale stanowi część pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w trzech państwach członkowskich.

Co się tyczy „okresu ważności po dodaniu do pokarmu lub paszy granulowanej”, CVMP nie może zatwierdzić propozycji podmiotów odpowiedzialnych: „3 miesiące z wyjątkiem paszy leczniczej zawierającej 30% pszenicy, dla której okres ważności jest skrócony do 1 miesiąca”. Chociaż wydaje się, że tilmikozyna ma dopuszczalną trwałość przez okres 3 miesięcy w temperaturze 25°C w paszach mącznych, w paszy granulowanej zachowuje się ona inaczej. Problem dotyczy nagłego zmniejszania mocy tilmikozyny po 1 miesiącu w temperaturze 25°C w paszy granulowanej o zawartości pszenicy powyżej 30%. Ponieważ przyczyna takiej utraty aktywności nie została wyjaśniona we wniosku i pozostaje nieznana, może to oznaczać, że być może również inne składniki (np. inne zboża) mają

takie samo działanie. Dlatego też zalecany okres ważności po dodaniu do pokarmu lub paszy granulowanej dla obu gatunków docelowych wynosi 1 miesiąc.

Harmonizacja ChPL

CVMP może zaakceptować wskazanie do stosowania u królików ograniczone do zakażeń dróg oddechowych. CVMP może także zatwierdzić proponowane dawki u świń i u królików, ponieważ są one zgodne z dawkami stosowanymi w badaniach doświadczalnych i terenowych.

Na podstawie propozycji przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne CVMP zaleca wprowadzenie następujących dalszych zmian w ChPL:

- Z punktu „Wskazania u świń” należy usunąć drobnoustroj *Haemophilus parasuis*.
- W punkcie „Przeciwwskazania” należy zamieścić stwierdzenie dotyczące nadwrażliwości na tylnikozynę.
- Należy zamieścić nowe stwierdzenie dotyczące ostrożnego stosowania: Z uwagi na możliwą zmienność (zależną od czasu, geograficzną) w występowaniu oporności bakterii na tylnikozynę zaleca się wykonywanie badań bakteriologicznych z określeniem wrażliwości na lek.
- Należy zmodyfikować punkt „Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom”.
- W punkcie 4.9 należy dodać dwa zdania: Zgodnie z załączoną informacją zaobserwowano, że przed sporządzeniem ostatecznej paszy przygotowywano wstępną mieszankę z odpowiednią ilością paszy. Poza tym temperatura podczas granulacji nie przekraczała 75°C.
- Ilości dodawane do paszy ustalone w tabelach (4.9) będą różne dla każdej mocy produktu.
- Z ChPL należy usunąć odniesienie do łupin ryżowych. W odniesieniu do wykazu substancji pomocniczych zauważono, że należy usunąć różnice pomiędzy preparatami o różnej mocy poprzez zastosowanie osobnej ChPL dla każdej mocy produktu.
- Należy dodać okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego.
- Okres ważności po dodaniu do pokarmu lub paszy granulowanej: 1 miesiąc.
- Należy ujednolicić opis rodzaju opakowania bezpośredniego i składu materiałów, z których je wykonano.

Po rozpatrzeniu podstaw do przeprowadzenia procedury arbitrażu i odpowiedzi przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne CVMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka dla omawianego preparatu jest korzystny zarówno podczas stosowania u świń, jak i królików, z zastrzeżeniem zalecanych zmian w charakterystyce produktu leczniczego i informacji o produkcie (aneks I).

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ

Zważywszy, że:

- nie uzasadniono skuteczności przeciwko zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus parasuis* u świń;
- w punkcie „Przeciwwskazania” należy zamieścić stwierdzenie dotyczące nadwrażliwości na tylnikozynę;
- z uwagi na możliwą zmienność (zależną od czasu, geograficzną) w występowaniu oporności bakterii na tylnikozynę zaleca się wykonywanie badań bakteriologicznych z określaniem wrażliwości na lek;
- należy zmodyfikować punkt „Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom”;

- należy załączyć informację dotyczącą przygotowywania mieszanek przed granulacją i temperatury granulacji;
- ustalona ilość dodawana do paszy będzie różna dla każdej mocy produktu;
- należy usunąć odniesienie do łupin ryżowych;
- należy dodać okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego;
- udowodniony okres ważności po dodaniu do pokarmu lub paszy granulowanej wynosi 1 miesiąc;
- należy ujednolicić opis rodzaju opakowania bezpośredniego i składu materiałów, z których je wykonano;
- pełna ChPL powinna zostać ujednolicona w ramach przedmiotowej procedury arbitrażu;

CVMP zalecił zmianę pozwoleń na dopuszczenie do obrotu preparatów Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix pod różnymi nazwami, dla których charakterystyka produktu leczniczego i oznakowanie opakowań są przedstawione w

ANEKS III
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Do uzupełnienia na poziomie krajowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna:

Tylmikozyjna (sól fosforanowa) 40 g/kg

Substancja czynna:

Tylmikozyjna (sól fosforanowa) 100 g/kg

Substancja czynna:

Tylmikozyjna (sól fosforanowa) 200 g/kg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Premiks do sporządzania paszy leczniczej.

Sypki materiał ziarnisty w kolorze żółtawym do czerwonego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnie i króliki

4.2 Wskazania do stosowania u gatunków docelowych

Świnie: Leczenie chorób układu oddechowego wywołanych przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* i inne drobnoustroje wrażliwe na tylmikozyne i zapobieganie tym chorobom.

Króliki: Leczenie chorób układu oddechowego wywołanych przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica* wrażliwe na tylmikozyne i zapobieganie tym chorobom.

4.3 Przeciwwskazania

Konie i inne koniowate nie mogą mieć dostępu do pasz zawierających tylmikozyne. Konie karmione paszą z dodatkiem tylmikozyzny mogą wykazywać objawy toksyczności, w tym letarg, anoreksję, zmniejszone przyjmowanie pożywienia, luźne stolce, kolkę, wzdęcia brzucha i zgon.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na tylmikozyne lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Ostrzeżenia specjalne dla poszczególnych gatunków docelowych

W sytuacjach rzeczywistych postępowanie w przypadkach epidemii chorób układu oddechowego może wymagać leczenia pozajelitowego, jako że poważnie chore zwierzęta nie wykazują chęci do jedzenia.

4.5 Specjalne środki ostrożności przy stosowaniu

Specjalne środki ostrożności przy stosowaniu u zwierząt

Niewłaściwe stosowanie produktu może zwiększyć częstość występowania szczepów bakteryjnych opornych na działanie tilmikozyny i obniżyć skuteczność leków z grupy tilmikozyny.

Podczas stosowania produktu należy stosować się do oficjalnych krajowych i regionalnych wytycznych dotyczących leków przeciwdrobnoustrojowych.

Z powodu spodziewanej zmienności (czasowej, geograficznej) w występowaniu oporności na tilmikozynę, zaleca się wykonanie posiewów bakteriologicznych i antybiogramów.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjne produkty lecznicze zwierzętom

- Tilmikozyna może wywołać podrażnienie. Makrolidy, w tym tilmikozyna, mogą też powodować nadwrażliwość (alergie) w następstwie iniekcji, inhalacji, spożycia lub kontaktu ze skórą lub oczami. Nadwrażliwość na tilmikozynę może być przyczyną reakcji krzyżowej z innymi makrolidami i na odwrót. Zdarzają się niekiedy poważne reakcje alergiczne na substancje tego typu, więc należy unikać bezpośredniego kontaktu z nimi.
- W celu uniknięcia ekspozycji, przy przygotowywaniu paszy leczniczej należy nosić kombinezon, okulary ochronne, nieprzepuszczalne rękawice oraz albo respirator z jednorazową półmaską zgodną z normą europejską EN149, albo respirator wielorazowego użytku zgodny z normą europejską EN140 z filtrem zgodnym z normą EN143. Podczas stosowania tego produktu nie jeść, nie pić, ani nie palić tytoniu. Myć ręce po użyciu.
- W przypadku omyłkowego spożycia, natychmiast przepłukać usta wodą i zasięgnąć porady lekarza. W przypadku omyłkowego kontaktu ze skórą, przemyć dokładnie wodą z mydłem. W przypadku omyłkowego kontaktu z oczami, natychmiast przemyć oczy dużą ilością czystej, bieżącej wody.
- Osoby uczulone na jakikolwiek składnik produktu nie powinny go podawać.
- Jeśli po ekspozycji pojawią się objawy, takie jak wysypka skórna, należy zasięgnąć porady lekarza i pokazać mu to ostrzeżenie. Opuchlizna na twarzy, ustach i wokół oczu oraz trudności z oddychaniem to objawy, które wymagają pilnej interwencji lekarza.

4.6 Reakcje niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano zmniejszenie przyjmowania pożywienia (w tym odmowę przyjmowania pożywienia) u zwierząt karmionych paszą leczniczą. Efekt ten jest przejściowy.

4.7 Stosowanie w okresie ciąży i laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo tilmikozyny stosowanej u knurów zarodowych nie zostało określone.

4.8 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nieznane.

4.9 Dawkowanie i drogi podawania

Spożywanie paszy leczniczej zależy od stanu klinicznego zwierząt. Aby osiągnąć właściwe dawkowanie, należy odpowiednio dostosować stężenie tilmikozyny.

Należy zastosować następujący wzór:

$$\text{Premiks [kg]/Pasza [t]} = \frac{\text{Dawka (mg/kg masy ciała)} \times \text{masa ciała (kg)}}{\text{Dzienne spożycie paszy (kg)} \times \text{stężenie premiksu (g/kg)}}$$

Świnie

Tylmikozyne należy podawać w paszy w dawkach od 8 do 16 mg/kg masy ciała/dobę (równoważność 200–400 ppm w paszy) przez okres 15–21 dni.

Wskazanie	Dawka tylmikozyzny	Czas leczenia	Domieszka do paszy
Zapobieganie chorobom układu oddechowego i ich leczenie	8-16 mg/kg masy ciała/dobę	15 do 21 dni	1-2 kg premiksu Pulmotil 200 Vet /tonę
			2-4 kg premiksu Pulmotil 100 Vet /tonę
			5-10 kg premiksu Pulmotil 40 Vet/tonę

Króliki

Tylmikozyne należy podawać w paszy w dawce 12 mg/kg masy ciała/dobę (równoważność 200 ppm w paszy) przez 7 dni.

Wskazanie	Dawka tylmikozyzny	Czas leczenia	Domieszka do paszy
Zapobieganie chorobom układu oddechowego i ich leczenie	12 mg/kg masy ciała/dobę	7 dni	1 kg premiksu Pulmotil 200 Vet/tonę
			2 kg premiksu Pulmotil 100Vet /tonę
			5kg premiksu Pulmotil 40 Vet/tonę

W celu zapewnienia właściwej dyspersji produktu w paszy, najpierw należy go wymieszać z niewielką ilością paszy, po czym dodać do całości paszy.

Produkt można dodawać do paszy granulowanej, wstępnie uzdatnionej przez minimalny wymagany czas w temperaturze nieprzekraczającej 75°C.

4.10 Przedawkowanie (objawy, procedury postępowania w nagłych przypadkach, odtrutki), jeśli konieczne

Nie obserwowano objawów przedawkowania u świń karmionych paszą zawierającą tylmikozyne w dawce do 80 mg/kg masy ciała (równoważność 2000 ppm w paszy, czyli 10-krotna dawka zalecana) przez 15 dni.

4.11 Okres(y) karencji

Świnie: 21 dni

Króliki: 4 dni

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

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

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tylmikozyzna jest to antybiotyk półsyntetyczny z grupy makrolidów; uważa się, że zaburza on syntezę białek. Antybiotyk ten ma właściwości bakteriostatyczne, ale w wysokich stężeniach może być bakteriobójczy. Działanie bakteriostatyczne wykazywane jest głównie dla bakterii Gram-dodatnich, a także dla pewnych bakterii Gram-ujemnych i mikoplazm bydła, świń, owiec i ptaków. W szczególności antybiotyk ten wykazuje aktywność przeciwko następującym drobnoustrojom:

Świnie: Mycoplasma hyopneumoniae, Pasteurella multocida, Actinobacillus pleuropneumoniae.

Króliki: Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus i Bordetella bronchoseptica.

Dane naukowe wskazują, że makrolidy wykazują działanie synergistyczne z układem odpornościowym organizmu gospodarza. Makrolidy wydają się wzmacniać efekt bakteriobójczy fagocytów. Wykazano, że tylmikozyzna hamuje *in vitro* namnażanie wirusa zespołu rozrodczo-oddechowego świń w makrofagach pęcherzykowych w sposób zależny od dawki.

Obserwowano oporność krzyżową pomiędzy tylmikozyną, a innymi makrolidami oraz linkomycyną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Świnie:

Wchłanianie: Po podaniu doustnym tylmikozyzny świniom w dawce 400 mg/kg paszy (równoważność około 21,3 mg tylmikozyzny/kg masy ciała/dobę), tylmikozyzna gwałtownie przemieszcza się z surowicy do obszarów o niskim pH. Najwyższe stężenie w surowicy ($0,23 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$) odnotowano w dniu 10. leczenia, ale stężenie powyżej granicy oznaczalności ($0,10 \mu\text{g/ml}$) nie stwierdzono u 3 z 20 zwierząt poddanych badaniu. Stężenia w płucach rosły szybko pomiędzy dniem 2. i 4., ale po czterech dniach podawania leku nie stwierdzono dalszych istotnych zmian stężenia. Najwyższe stężenie w tkance płuc ($2,59 \pm 1,01 \mu\text{g/ml}$) odnotowano w dniu 10. leczenia.

Po podaniu tylmikozyzny w dawce 200 mg/kg paszy (równoważność około 11,0 mg/kg/dobę), stężenia w osoczu powyżej granicy oznaczalności ($0,10 \mu\text{g/ml}$) stwierdzono u 3 z 20 zwierząt poddanych badaniu. Dające się oznaczyć stężenia tylmikozyzny stwierdzono w tkance płuc, z maksymalną wartością ($1,43 \pm 1,13 \mu\text{g/ml}$) odnotowaną w dniu 10. leczenia.

Dystrybucja: Po podaniu doustnym tylmikozyzna jest rozprowadzana w całym organizmie, przy czym najwyższe stężenia odnotowuje się w tkance płuc i w makrofagach płucnych. Antybiotyk ten doprowadzany jest też do tkanki wątroby i nerek.

Króliki:

Wchłanianie: Po podaniu doustnym tylmikozyzny królikom w jednorazowej dawce 12 mg/kg masy ciała następuje szybkie wchłanianie antybiotyku. Maksymalne stężenia osiągnięto po 30 minutach, z C_{max} wynoszącym $0,35 \mu\text{g/ml}$. Stężenia tylmikozyzny w osoczu spadały szybko do $0,1 \mu\text{g/ml}$ po 2 godzinach i do $0,02 \mu\text{g/ml}$ po 8 godzinach. Okres półtrwania leku wynosił 22 godziny.

Dystrybucja: Po podaniu doustnym tylmikozyzna jest rozprowadzana w całym organizmie, przy czym najwyższe stężenia odnotowuje się w płucach. Po 5 dniach leczenia paszą leczniczą w dawce 200 ppm produktu Pulmotil, stężenie tylmikozyzny w tkance płuc wynosiło $192 \pm 103 \mu\text{g/g}$.

Uwagi mające zastosowanie do obu gatunków:

Biotransformacja: Wytwarzanych jest szereg metabolitów, główny z nich oznakowany jest jako T1. Jednakże większość tylmikozyzny wydalana jest w niezmienionej postaci.

Eliminacja: Po podaniu doustnym tylnikozyna wydalana jest głównie z żółcią do kału, ale niewielki odsetek jest wydany z moczem.

Właściwości środowiskowe

Główną drogą ekspozycji środowiskowej jest stosowanie obornika jako nawozu dla ziemi uprawnej. Tylnikozyna ulega w glebie powolnej degradacji/rozkładowi. Z tego powodu w celu ochrony gleby i wód gruntowych obornika z chlewu nie należy rozrzucać na łąkach, a gdy jest zastosowany do ziemi ornej, należy go zaorać na głębokość co najmniej 30 cm. Przeprowadzone oceny środowiskowe wykazały, że używanie premiksu Pulmotil zgodnie z przeznaczeniem nie powinno wywierać negatywnych skutków na środowisko naturalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Produkty zawierające 40 i 100g tylnikozyny/kg: Produkty zawierające 200g tylnikozyny /kg:

Zmielone kaczany kukurydzy	Zmielone kaczany kukurydzy
Olej sojowy (zgodnie z Farmakopeą Europejską)	Olej sojowy
Mączka sojowa	

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno stosować jako domieszki do pasz zawierających bentonit.

6.3 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego w opakowaniu fabrycznym: 2 lata.

Okres ważności po otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 miesiące.

Okres ważności po dodaniu do pokarmu lub paszy granulowanej: 1 miesiąc.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w suchym miejscu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Chronić przed bezpośrednim działaniem słońca.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania bezpośredniego

Produkty zawierające 40 i 100g tylnikozyny/kg są pakowane w:

1. worki z polietylenu/poliamidu/polietylenu (warstwa wewnętrzna) zawierające 10 kg produktu, lub
2. worki z papieru/polietylenu/aluminium/polietylenu/papieru zawierające 2, 5 lub 10 kg produktu.

Produkty zawierające 200g tylnikozyny/kg są pakowane w:

1. worki z polietylenu/poliamidu/polietylenu (warstwa wewnętrzna) zawierające 10 kg produktu, lub
2. wytłaczane torby klockowe 1 kg z tworzywa warstwowego zbudowanego z papieru/polietylenu/aluminium/polietylenu/laminatu papierowego, zszyte lub zgrzane.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące utylizacji niezużytego weterynaryjnego produktu leczniczego lub pochodzących z niego produktów odpadowych

Wszelkie pozostałości niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub pochodzące z niego produkty odpadowe należy usuwać do odpadów zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami.

Patrz punkt dotyczący właściwości środowiskowych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

{Do wprowadzenia na skalę krajową}

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

{Do wprowadzenia na skalę krajową}

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

10. DATA AKTUALIZACJI TEKSTU

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do uzupełnienia na poziomie krajowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ(-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Substancja czynna:

Tylmikozyjna (sól fosforanowa) 40 g/kg

Substancja czynna:

Tylmikozyjna (sól fosforanowa) 100 g/kg

Substancja czynna:

Tylmikozyjna (sól fosforanowa) 200 g/kg

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Premiks do sporządzania paszy leczniczej.

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

Premiks 40 g/kg:

2 kg, 5 kg i 10 kg

Premiks 100 g/kg:

2 kg, 5 kg i 10 kg

200g/kg: 1 kg i 10 kg

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie

Króliki

6. WSKAZANIA LECZNICZE

Świnie: Leczenie chorób układu oddechowego wywołanych przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* i inne drobnoustroje wrażliwe na tylmikozyne i zapobieganie tym chorobom.

Króliki: Leczenie chorób układu oddechowego wywołanych przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica* wrażliwe na tylmikozyne i zapobieganie tym chorobom.

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

W paszy.

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę na odwrocie opakowania.

Świnie

Tylmikozyne podawać w paszy w dawkach od 8 do 16 mg/kg masy ciała/dobę (równoważność 200-400 ppm w paszy) przez okres 15 do 21 dni.

Króliki

Tylmikozyne podawać w paszy w dawce 12 mg/kg masy ciała/dobę (równoważność 200 ppm w paszy) przez 7 dni.

Nie wolno stosować jako domieszki do pasz zawierających bentonit.

W celu zapewnienia właściwej dyspersji produktu w paszy, najpierw należy go wymieszać z niewielką ilością paszy, po czym dodać do całości paszy.

Produkt można dodawać do paszy granulowanej, wstępnie uzdatnionej przez minimalny wymagany czas w temperaturze nieprzekraczającej 75°C.

8. OKRES KARENCJI

Świnie: 21 dni

Króliki: 4 dni

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Konie i inne koniowate nie mogą mieć dostępu do pasz leczniczych zawierających tylmikozyne.

Osoby ze stwierdzoną nadwrażliwością na tylmikozyne powinny unikać kontaktu z produktem.

Podczas przygotowywania produktu leczniczego weterynaryjnego i podawania paszy leczniczej należy unikać bezpośredniego kontaktu z oczami, skórą i błoną śluzową. Należy stosować odzież i sprzęt ochronny.

W przypadku nieumyślnego spożycia należy natychmiast zgłosić się do lekarza i pokazać mu tę ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP Zawartość otwartego opakowania należy zużyć w ciągu 3 miesięcy.

Po dodaniu do pokarmu lub paszy granulowanej należy zużyć w ciągu 1 miesiąca.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

Przechowywać w suchym miejscu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Chronić przed bezpośrednim działaniem słońca.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE UNIESZKODLIWIANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB ODPADÓW POCHODZĄCYCH Z TEGO PRODUKTU, JEŻELI MA TO ZASTOSOWANIE
--

Wszelkie pozostałości niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub pochodzące z niego produkty odpadowe należy usuwać do odpadów zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami.

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

Wyłącznie dla zwierząt – wydawany na podstawie recepty.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

{Do wprowadzenia na skalę krajową}

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

{Do wprowadzenia na skalę krajową}

17. NUMER SERII

Lot