

Anexa I

Lista denumirilor, formelor farmaceutice, concentrațiilor produsului medicinal veterinar, speciilor de animale, căilor de administrare, deținătorilor autorizațiilor de comercializare din statele membre

Stat membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	INN	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Austria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels AUSTRIA	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine	Injectie subcutanată
Belgia	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIA	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, ovine	Injectie subcutanată
Republica Cehă	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	Soluție injectabilă	Bovine	Injectie subcutanată
Germania	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen GERMANIA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine	Injectie subcutanată
Franța	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANȚA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine	Injectie subcutanată
Grecia	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölbgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, ovine	Injectie subcutanată

Stat membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	INN	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Spania	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANIA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine	Injectie subcutanată
Ungaria	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Köblgasse 8-10 1030 Vienna AUSTRIA	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine	Injectie subcutanată
Irlanda	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL MAREA BRITANIE	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, ovine	Injectie subcutanată
Italia	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITALIA	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, ovine, iepure	Injectie subcutanată
Olanda	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten OLANDA	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, ovine	Injectie subcutanată
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	Soluție injectabilă	Bovine	Injectie subcutanată

Stat membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	INN	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Marea Britanie	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL MAREA BRITANIE	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Soluție injectabilă	Bovine, ovine	Injectie subcutanată

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea
rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și
prospectului**

Rezumat general al evaluării științifice pentru Micotil 300 mg/ml Injectie și denumirile asociate (vezi Anexa I)

1. Introducere

Micotil 300 Injectie este o soluție injectabilă care conține tilmicosin cu o concentrație de 300 mg pe ml. Tilmicosin este un antibiotic macrolid sintetizat din tilozină, care are un spectru antibacterian similar tilozinei cu o acțiune sporită împotriva *Pasteurella multocida* și *Mannheimia haemolytica*. Micotil 300 Injectie și denumirile asociate sunt medicamente de uz veterinar autorizate pentru utilizarea la speciile țintă bovine, ovine și iepuri pentru tratamentul diferitelor infecții produse de microorganisme sensibile la tilmicosin.

La 24 aprilie 2012, Țările de Jos au trimis CVMP/Agenției Europene pentru Medicamente o notificare de sesizare în temeiul articolului 34 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată, pentru Micotil 300 mg/ml Injectie și denumirile asociate. Țările de Jos au înaintat sesizarea din cauza deciziilor naționale divergente care au fost adoptate de statele membre ale Uniunii Europene (UE), decizii care au dat naștere la discrepanțe în informațiile referitoare la produsul Micotil 300 mg/ml Injectie și denumirile asociate.

Principalele domenii de dezacord în rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) existente se referă la:

- specii țintă;
- indicații;
- doze;
- perioada de așteptare.

2. Discutarea datelor disponibile

Bovine

Au fost prezentate date microbiologice *in vitro* pentru tilmicosin din izolatele europene de boli respiratorii la bovine pentru mai multe perioade (2002–2004; 2004–2006 și 2009–2013). CMI măsurate la aceste izolate nu au indicat o creștere a nivelurilor CMI pentru *Pasteurella multocida* (97 % din izolate au fost sensibile la tilmicosin); prin urmare, din datele furnizate nu a fost observată nicio tendință de creștere a rezistenței pentru unul dintre principalii agenți patogeni ai bolilor respiratorii la bovine. O ușoară creștere a nivelurilor CMI a putut fi observată în ultimii zece ani pentru izolatele de *Mannheimia haemolytica*, majoritatea izolatelor (83 %) fiind sensibile clinic la tilmicosin. Datele privind CMI₉₀ de la tulpinile europene recent izolate trebuie incluse în RCP la punctul 5.1 „Proprietăți farmacodinamice”.

Numeroase studii de teren, care au utilizat viței de diferite vârste infectați pe cale naturală cu pneumonie, realizate cu peste 20 de ani în urmă, au indicat că tilmicosinul nu este inferior față de alte substanțe de control pozitive, și anume antibiotice cu acțiune de lungă durată sau combinații de două antibiotice. Probele bacteriologice din prelevările nazale și din țesuturile pulmonare din aceste studii au evidențiat *M. haemolytica* și *P. multocida* drept cauze majore ale pneumoniei la viței.

Comitetul a considerat că indicația propusă „tratamentul infecțiilor tractului respirator produse de *M. haemolytica* și *P. multocida*” au fost fundamentate suficient de date.

Referitor la *Haemophilus (Actinobacillus)* și *Mycoplasma*, Comitetul a considerat că datele pentru fundamentarea acestor doi agenți patogeni au fost insuficiente, iar deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață au fost de acord să elimine *Haemophilus (Actinobacillus)* și *Mycoplasma* din indicația respiratorie pentru bovine.

Nu au fost furnizate date pentru susținerea termenului „control”. În plus, textul indicației propuse „... și alte microorganisme sensibile la tilmicosin” nu este în concordanță cu recomandările documentului de reflecție al CVMP privind macrolidele, lincosamidele și streptogramele (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ și nu este conform cu ghidul CVMP privind RCP-ul pentru agenții antimicrobieni (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Astfel, pe baza datelor disponibile, comitetul a considerat că descrierea acceptabilă și mai precisă a indicației respiratorii pentru bovine la doza recomandată de 10 mg/kg de greutate corporală trebuie să fie următoarea: „Tratamentul bolii respiratorii la bovine asociate cu *Mannheimia haemolytica* și *Pasteurella multocida*”.

Referitor la tratamentul necrobacilozei interdigitale la bovine, studiile *in vitro* au demonstrat că valorile CMI (CMI₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) pentru cea mai mare parte a tulpinilor agenților patogeni majori care produc necrobaciloza interdigitală la bovine, cu excepția infecțiilor cu *treponeme*, pot fi atinse în grăsimea subcutanată după o injectare subcutanată unică cu tilmicosin la doza de 10 mg/kg de greutate corporală.

Studiile clinice au utilizat bovine infectate pe cale naturală cu necrobaciloza interdigitală fără un diagnostic bacteriologic. Pe baza datelor disponibile, doza recomandată de 5 până la 10 mg/kg de greutate corporală pare justificată; totuși, studiile farmacocinetice combinate cu studii ale CMI *in vitro* sugerează faptul că o doză de 10 mg/kg de greutate corporală ar fi de preferat pentru tratarea agenților patogeni majori în necrobaciloza digitală la bovine.

Astfel, pe baza datelor disponibile, comitetul a considerat că indicația „tratamentul necrobacilozei interdigitale la bovine” este acceptabilă la doza recomandată de 10 mg/kg de greutate corporală.

Au fost puse la dispoziție date privind depleția reziduurilor care au susținut o perioadă de așteptare de 70 de zile pentru carnea și organele de bovine după injectarea subcutanată a dozei recomandate de 10 mg/kg de greutate corporală.

Au fost puse la dispoziție date privind depleția reziduurilor care au susținut o perioadă de așteptare de 36 de zile pentru laptele de bovine după injectarea subcutanată a dozei recomandate de 10 mg/kg de greutate corporală. Este posibil să existe un motiv de îngrijorare cu privire la faptul că reziduurile pot continua să fie prezente în lapte timp de mai multe zile după parturiție, în cazul în care produsul este administrat unui animal în timpul perioadei de repaus mamar. Prin urmare, comitetul a considerat că trebuie adăugată următoarea frază de avertizare în RCP la punctul 4.11 „Perioadă de așteptare”: „Dacă produsul este administrat la vaci în timpul perioadei de repaus mamar (în conformitate cu punctul 4.7 din RCP), laptele nu trebuie utilizat pentru consumul uman până la 36 de zile după fătare”.

Ovine

Studiile privind toleranța demonstrează clar faptul că o doză de tilmicosin de 20 mg/kg de greutate corporală administrată prin injecție subcutanată la miei (7–11 kg) a fost toxică, provocând moartea. Oile cu greutatea de 40 de kg au fost mai rezistente și au supraviețuit unei doze de 150 mg/kg de greutate corporală administrate subcutanat, prezentând ataxie și letargie. O doză de 30 mg/kg de greutate corporală a avut ca rezultat creșterea frecvenței respiratorii. Uneori (1 din 12) a fost observată o reacție dureroasă după injectarea subcutanată a tilmicosinului.

Studiile farmacocinetice demonstrează că, în plămâni, concentrațiile de tilmicosin pot depăși 2 µg/ml pentru mai mult de 3 zile, ceea ce ar avea un efect terapeutic pentru *M. haemolytica*,

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

Trueperella pyogenes (cunoscută anterior ca *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* și *Mycoplasma ovipneumonia*, în conformitate cu studiile *in vitro* realizate în 1992. În cursul unui studiu de infectare respiratorie artificială cu *M. haemolytica*, o injecție subcutanată unică de 10 mg/kg de greutate corporală a avut ca rezultat o ameliorare generală semnificativă în comparație cu grupul de control. Studiile cu oi infectate pe cale naturală, diagnosticate cu *M. haemolytica*, au avut ca rezultat o reducere clară a temperaturii corporale, a scorurilor pentru dispnee și a scorurilor comportamentale în ziua 3 după o injecție subcutanată unică cu tilmicosin la o doză de 10 mg/kg de greutate corporală. Nu a fost observată inferioritate între grupurile tratate cu tilmicosin și grupurile de control pozitiv, și anume antibiotice cu acțiune de lungă durată.

Comitetul a considerat că indicația propusă „tratamentul infecțiilor tractului respirator produse de *M. haemolytica*” a fost fundamentată suficient de date. Referitor la *P. multocida* se poate concluziona că, pe baza informațiilor disponibile pentru bovine, acest agent patogen trebuie să rămână în indicație.

Referitor la *Haemophilus (Actinobacillus)* și *Mycoplasma*, Comitetul a considerat că datele pentru fundamentarea acestor doi agenți patogeni au fost insuficiente, iar deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață au fost de acord să elimine *Haemophilus (Actinobacillus)* și *Mycoplasma* din indicația respiratorie pentru ovine.

Nu au fost furnizate date pentru susținerea termenului „control”. În plus, textul indicației propuse „... și alte microorganisme sensibile la tilmicosin” nu este în concordanță cu recomandările documentului de reflecție al CVMP privind macrolidele, lincosamidele și streptogramele (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ și nu este conform cu ghidul CVMP privind RCP-ul pentru agenții antimicrobieni (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Astfel, pe baza datelor disponibile, comitetul a considerat că descrierea acceptabilă a indicației respiratorii pentru ovine la doza recomandată de 10 mg/kg de greutate corporală trebuie să fie următoarea: „Tratamentul infecțiilor tractului respirator produse de *Mannheimia haemolytica* și *Pasteurella multocida*”.

Referitor la tratamentul pododermatitei infecțioase la ovine asociată cu *Dichelobacter nodosus* și *Fusobacterium necrophorum*, studiile *in vitro* au demonstrat că valorile CMI (CMI₅₀ <0,25–0,5 μg/ml) ale mai multor bacterii care produc pododermatita infecțioasă la ovine indică sensibilitate la tilmicosin; cu toate acestea, unele tulpini au fost rezistente. Datele farmacocinetice au demonstrat că tilmicosinul a fost bine distribuit în pielea ovinelor după injecția subcutanată la doze de 5 mg/kg de greutate corporală sau de 10 mg/kg de greutate corporală. Într-un studiu clinic de teren care a inclus cazuri severe, tratamentul cu tilmicosin la doze de 5 mg/kg de greutate corporală sau de 10 mg/kg de greutate corporală a avut ca rezultat o rată de vindecare mai bună în comparație cu grupul de control pozitiv (amoxicilină 15 mg/kg de greutate corporală). Procentajul de recidive a fost mai scăzut în grupul tratat cu tilmicosin 10 mg/kg de greutate corporală, sugerând că această doză ar fi preferabilă.

Astfel, pe baza datelor disponibile, comitetul a considerat că indicația „tratamentul pododermatitei infecțioase la ovine asociată cu *Dichelobacter nodosus* și *Fusobacterium necrophorum*” este acceptabilă la doza recomandată de 10 mg/kg de greutate corporală.

Referitor la tratamentul mastitei acute la ovine asociate cu *Staphylococcus aureus* și *Mycoplasma agalactiae*, agenții patogeni *Staphylococcus aureus* și *Mycoplasma agalactiae* par a fi sensibili la tilmicosin, în conformitate cu valorile CMI măsurate (*S. aureus* CMI <0,25–1 μg/ml, *M. agalactiae* CMI=0,5 μg/ml). În lapte a fost măsurată o concentrație de tilmicosin de 1,2 μg/ml în ziua 3, indicând o concentrație peste majoritatea valorilor CMI ale agenților patogeni. Într-un studiu de expunere la *Staphylococcus aureus*, tratamentul cu tilmicosin (10 mg/kg de greutate corporală administrat ca injecție subcutanată unică) la oi a avut ca rezultat o mortalitate semnificativ mai scăzută și ugere mai normale în ziua 10, deși probele de lapte au fost în

continuare bacteriologic pozitive la animalele tratate în ziua 10. Într-un studiu de teren care a implicat ovine cu mastită datorată unei infecții din cauze naturale cu *Mycoplasma agalactiae*, o administrare subcutanată unică de tilmicosin la doza de 10 mg/kg de greutate corporală a avut ca rezultat o scădere semnificativă a scorurilor pentru lapte și a scorurilor generale pentru uger în comparație cu oxitetraciclina cu acțiune de lungă durată. În ziua 10 tilmicosinul a părut să aibă în continuare scoruri mai scăzute pentru uger, deși nu mai erau semnificative. CVMP a concluzionat că, datorită disponibilității limitate a medicamentelor de uz veterinar alternative pentru această indicație și în absența unor rapoarte privind suspectarea lipsei de eficacitate, indicația „pentru tratamentul mastitei la ovine asociate cu *Staphylococcus aureus* și *Mycoplasma agalactiae*” trebuie menținută, însă de o manieră modificată pentru a reflecta mai bine rezultatele studiului, ca „tratamentul mastitei acute la ovine asociate cu *Staphylococcus aureus* și *Mycoplasma agalactiae*”. Lipsa demonstrării vindecării bacteriologice în studiul clinic trebuie precizată în RCP la punctul 4.4 „Atenționări speciale” pentru fiecare specie țintă.

Indicația „ca ajutor pentru controlul focarelor de avort enzootic la oi produs de *Chlamydia psittaci*” a fost susținută numai de datele de control pozitiv. Tratamentul pare a fi destinat prevenției, ceea ce nu este în conformitate cu principiile utilizării prudente a antibioticelor. Ca urmare a motivelor grave de îngrijorare exprimate de CVMP cu privire la indicația propusă „ca ajutor pentru controlul focarelor de avort enzootic la oi produs de *Chlamydia psittaci*”, deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață au fost de acord să elimine toate trimerile la această indicație din informațiile referitoare la produs.

Au fost puse la dispoziție date privind depleția reziduurilor care au susținut o perioadă de așteptare de 42 de zile pentru carnea și organele de ovine după injectarea subcutanată a dozei recomandate de 10 mg/kg de greutate corporală.

Au fost puse la dispoziție date privind depleția reziduurilor care au susținut o perioadă de așteptare de 18 zile pentru laptele de ovine după injectarea subcutanată a dozei recomandate de 10 mg/kg de greutate corporală. Este posibil să existe un motiv de îngrijorare cu privire la faptul că reziduurile pot continua să fie prezente în lapte timp de câteva zile după parturiție, în cazul în care produsul este administrat unui animal în timpul perioadei de repaus mamar. Prin urmare, comitetul a considerat că trebuie adăugată următoarea frază de avertizare în RCP la punctul 4.11 „Perioadă de așteptare”: „Dacă produsul este administrat la oi în timpul perioadei de repaus mamar (în conformitate cu punctul 4.7 din RCP), laptele nu trebuie utilizat pentru consumul uman până la 18 zile după fătare”.

Iepuri

Într-un studiu clinic, tratamentul pasteurelozei a fost efectuat cu o doză de 25 mg/kg de greutate corporală. Întrucât nu au fost furnizate studii pentru determinarea dozei la iepuri, din datele disponibile nu se poate concluziona că pasteureloza poate fi tratată cu doza recomandată de tilmicosin de 10 mg/kg de greutate corporală. *Bordetella bronchiseptica* nu a fost izolată în niciun studiu clinic sau preclinic și nu a fost realizat niciun studiu *in vitro* cu această bacterie. *Staphylococcus aureus* nu a fost izolat în niciun studiu preclinic sau clinic.

Al doilea studiu clinic care a studiat eficacitatea tilmicosin împotriva bolilor aparatului reproducător nu a indicat inferioritate față de tratamentul de control pozitiv (penicilină combinată cu o aminoglicozidă); totuși, nu au fost incluse substanțe de control negativ. Prin urmare, este dificil de evaluat eficacitatea tilmicosinului întrucât nu a fost efectuat niciun diagnostic bacteriologic și atât tilmicosinul, cât și substanța de control pozitiv au fost administrate ca tratament preventiv, cu cinci zile înainte de parturiție.

În general, se poate concluziona că datele pentru fundamentarea indicațiilor propuse la iepuri sunt raportate la un nivel minim sau lipsesc.

În plus, marja de siguranță a produsului nu este conformă cu utilizarea sigură a produsului la specia iepuri, dat fiind volumul foarte redus de administrat. Când se administrează injectabil, tilmicosinul are o marjă de siguranță îngustă. Acest fapt a condus CVMP la limitarea în 2005 a utilizării Micotil la ovinele care cântăresc mai mult de 15 kg și la administrarea acestuia numai de către medicii veterinari [procedură de sesizare în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/EC, pentru Micotil 300 (EMEA/V/A/010)]. Această limitare la ovine pare a „coexista” cu dificultate cu o autorizație pentru iepuri a căror greutate este mai mică de 5 kg (în general, iepurii sunt sacrificați la aproximativ 2,5 kg). Doza este de 10 mg tilmicosin pe kg de greutate corporală, ceea ce corespunde la 1 ml de produs pe 30 kg de greutate corporală. O iepuroaică cu greutatea corporală de 5 kg ar necesita o doză de 0,1 ml de produs, iar un iepure aflat în creștere ar necesita un volum de aproximativ 0,05 ml. Supradozajul este probabil să se producă la volume atât de mici de produs.

Ca urmare a evaluării datelor menționate anterior și a motivelor grave de îngrijorare exprimate de CVMP cu privire la utilizarea produsului la specia țintă iepuri, deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață au fost de acord să elimine toate trimerile la iepuri din informațiile referitoare la produs.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Numeroase studii au evidențiat că doza de 10 mg tilmicosin/kg de greutate corporală este eficace împotriva bolii respiratorii datorate *M. haemolytica* și *P. multocida* la bovine și ovine.

Întrucât valorile CMI ale *M. haemolytica* au avut tendința să crească în ultimii zece ani, datele CMI₉₀ obținute de la tulpinile europene recent izolate trebuie introduse în RCP la punctul 5.1 „Proprietăți farmacodinamice”.

Datele disponibile au demonstrat că tilmicosinul este eficace la doza propusă de 10 mg tilmicosin/kg de greutate corporală împotriva necrobacilozei interdigitale la bovine și a pododermatitei infecțioase la ovine.

Studiile au demonstrat că tilmicosinul la 10 mg tilmicosin/kg de greutate corporală prezintă eficacitate împotriva mastitei acute la ovine produsă de *Staphylococcus aureus* și *Mycoplasma agalactiae*, deși nu a fost stabilită o vindecare bacteriologică. Lipsa demonstrării vindecării bacteriologice în studiul clinic trebuie să apară în RCP la punctul 4.4 „Atenționări speciale” pentru fiecare specie țintă.

Ca urmare a motivelor grave de îngrijorare exprimate de CVMP cu privire la utilizarea produsului la specia țintă iepuri și ca „ajutor pentru controlul focarelor de abort enzootic la oi produs de *Chlamydia psittaci*”, deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață au fost de acord să elimine toate trimerile la iepuri și la avortul enzootic la oi din informațiile referitoare la produs.

Referitor la perioadele de așteptare la bovine și la ovine, este posibil să existe un motiv de îngrijorare cu privire la faptul că reziduurile pot continua să fie prezente în lapte timp de mai multe zile după parturiție, în cazul în care produsul este administrat unui animal în timpul perioadei de repaus mamar. Prin urmare, trebuie adăugate următoarele fraze de avertizare în RCP la punctul 4.11 „Perioadă de așteptare”: (i) „Dacă produsul este administrat la vaci în timpul perioadei de repaus mamar (în conformitate cu punctul 4.7 din RCP), laptele nu trebuie utilizat pentru consumul uman până la 36 de zile după fătare” și (ii) „Dacă produsul este administrat la oi în timpul perioadei de repaus mamar (în conformitate cu punctul 4.7 din RCP), laptele nu trebuie utilizat pentru consumul uman până la 18 zile după fătare”.

Raportul general beneficiu-risc al produsului pentru utilizarea la bovine și ovine a fost considerat pozitiv sub rezerva modificărilor recomandate în informațiile referitoare la produs (vezi Anexa III).

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât

- CVMP a considerat că obiectul procedurii de sesizare constă în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului;
- CVMP a evaluat rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață și a analizat toate datele prezentate în ansamblu;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Micotil 300 Injectie și denumirile asociate (vezi Anexa I) pentru care rezumatele caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectele sunt stabilite în Anexa III.

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

A se completa la nivel național.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține:

Substanță activă:

Tilmicosin 300 mg

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Bovine și ovine

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Bovine

Tratamentul bolii respiratorii bovine asociate cu *Mannheimia haemolytica* și *Pasteurella multocida*.

Tratamentul necrobacilozei interdigitale.

Ovine

Tratamentul infecțiilor tractului respirator cauzate de *Mannheimia haemolytica* și *Pasteurella multocida*.

Tratamentul pietinului la oi, cauzat de *Dichelobacter nodosus* și *Fusobacterium necrophorum*.

Tratamentul mastitei ovine acute cauzată de *Staphylococcus aureus* și *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Contraindicații

A nu se administra intravenos.

A nu se administra intramuscular.

A nu se administra mieilor cu greutatea mai mică de 15 kg.

A nu se administra primatelor.

A nu se administra porcinelor.

A nu se administra cailor și măgarilor.

A nu se administra caprelor.

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Ovine

Studiile clinice nu au demonstrat vindecarea bacteriologică la ovine cu mastită acută cauzată de *Staphylococcus aureus* și *Mycoplasma agalactiae*.

A nu se administra mieilor cu greutatea mai mică de 15 kg, întrucât există un risc de toxicitate asociată supradozării.

Cântărirea cu precizie a mieilor este importantă pentru evitarea supradozării. Utilizarea unei seringi de 2 ml sau mai mică va facilita dozarea precisă.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale trebuie să fie luate în considerare la utilizarea produsului.

Pentru a evita auto-injectarea, nu utilizați echipamente de injectare automată.

Atunci când este posibil, utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe un test de susceptibilitate.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Atenționări privind siguranța pentru operator:

INJECTAREA TILMICOSIN LA OAMENI POATE FI FATALĂ – ACȚIONAȚI CU EXTREMĂ PRUDENȚĂ PENTRU A EVITA AUTO-INJECTAREA ACCIDENTALĂ ȘI URMAȚI ÎNTOCMAI INSTRUCȚIUNILE DE ADMINISTRARE ȘI RECOMANDĂRILE DE MAI JOS

- Acest produs trebuie administrat numai de către un medic veterinar.
- Nu transportați niciodată o seringă încărcată cu „denumirea produsului (a se completa la nivel național)”, având acul atașat. Acul trebuie să fie conectat la seringă numai la umplerea seringii sau la administrarea injecției. În orice alte momente, țineți seringă separată de ac.
- Nu utilizați echipamente de injectare automată.
- Asigurați-vă că animalele sunt imobilizate în mod corespunzător, inclusiv cele aflate în apropiere.
- Nu acționați singur atunci când utilizați „denumirea produsului (a se completa la nivel național)”.
- În caz de auto-injectare, SOLICITAȚI IMEDIAT ASISTENȚĂ MEDICALĂ și luați flaconul sau prospectul cu dumneavoastră. Aplicați o compresă rece (nu gheață direct) pe locul de injectare.

Atenționări suplimentare privind siguranța pentru operator:

- Evitați contactul cu pielea și ochii. Clătiți imediat cu apă orice stropire a pielii sau ochilor.
- Poate cauza sensibilizare prin contactul cu pielea. Spălați-vă pe mâini după utilizare.

NOTĂ PENTRU MEDIC

INJECTAREA TILMICOSIN LA OAMENI A FOST ASOCIATĂ CU DECESE.

Sistemul cardiovascular este ținta toxicității, iar această toxicitate poate fi cauzată de blocarea canalelor de calciu. Administrarea intravenoasă de clorură de calciu trebuie să fie luată în considerare numai dacă există o confirmare pozitivă a expunerii la tilmicosin.

În cadrul studiilor pe câini, tilmicosin a indus un efect inotrop negativ care a dus la tahicardie, precum și o reducere a tensiunii arteriale sistemice și a pulsului arterial.

NU ADMINISTRAȚI ADRENALINĂ SAU ANTAGONIȘTI BETA-ADRENERGICI, CUM AR FI PROPRANOLOL.

La porcine, letalitatea indusă de tilmicosin este potențată de adrenalină.

La câini, tratamentul cu clorură de calciu administrată intravenos a demonstrat un efect pozitiv asupra stării inotrope a ventriculului stâng și unele îmbunătățiri ale tensiunii arteriale vasculare și ale tahicardiei.

Datele preclinice și un raport clinic izolat sugerează că perfuzia cu clorură de calciu poate ajuta la reversibilitatea modificărilor induse de tilmicosin asupra tensiunii arteriale și ritmului cardiac ale oamenilor.

Administrarea de dobutamină trebuie, de asemenea, să fie luată în considerare datorită efectelor sale inotrope pozitive, deși aceasta nu influențează tahicardia.

Întrucât tilmicosin persistă în țesuturi timp de câteva zile, sistemul cardiovascular trebuie să fie monitorizat îndeaproape și trebuie să se furnizeze tratament de susținere.

Medicilor care tratează pacienții expuși la acest compus li se recomandă să discute gestionarea clinică cu Serviciul național de informații privind otrăvirile, la: ... numărul național relevant menționat (a se completa la nivel național)

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Ocazional, o inflamare difuză ușoară poate apărea la locul de injectare, însă aceasta dispare în decurs de cinci până la opt zile. În cazuri rare, au fost observate decubit, lipsă de coordonare și convulsii.

Decesul bovinelor a fost observat după o doză intravenoasă unică de 5 mg/kg greutate corporală și după injectarea subcutanată a dozelor de 150 mg/kg greutate corporală la intervale de 72 de ore. La porcine, injectarea intramusculară a 20 mg/kg greutate corporală a cauzat decese. Ovinele au decedat după o injecție intravenoasă unică cu 7,5 mg/kg greutate corporală.

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației.

Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

La unele specii, se pot observa interacțiuni între macrolide și ionofore.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Numai pentru injecție subcutanată.

Utilizați 10 mg tilmicosin per kg greutate corporală (ceea ce corespunde cu 1 ml „denumirea produsului (a se completa la nivel național)” per 30 kg greutate corporală).

Bovine:

Metodă de administrare:

Extrageți doza necesară din flacon și scoateți seringă din ac, lăsând acul în flacon. Atunci când trebuie tratat un grup de animale, lăsați acul în flacon pentru a scoate dozele ulterioare. Imobilizați animalul și introduceți acul separat subcutanat la locul de injectare, de preferat în pliul pielii de deasupra cutiei toracice, în spatele umărului. Atașați seringă la ac și injectați la baza pliului pielii. Nu injectați mai mult de 20 ml per loc de injectare.

Ovine:

Metodă de administrare:

Cântărirea cu precizie a mieilor este importantă pentru evitarea supradozării. Utilizarea unei seringi de 2 ml sau mai mică îmbunătățește dozarea precisă.

Extrageți doza necesară din flacon și scoateți seringă din ac, lăsând acul în flacon. Imobilizați oaia în timp ce vă aplecați peste animal și introduceți un ac separat subcutanat la locul de injectare, care ar trebui să fie într-un pli al pielii de deasupra cutiei toracice, în spatele umărului. Atașați seringă la ac și injectați la baza pliului pielii. Nu injectați mai mult de 2 ml per loc de injectare.

Dacă nu se observă îmbunătățiri în decurs de 48 de ore, diagnosticul trebuie confirmat.

Evitați introducerea de substanțe contaminante în flacon în timpul utilizării. Flaconul trebuie inspectat vizual pentru a se detecta orice particule străine și/sau un aspect fizic anormal. În cazul în care se observă oricare dintre acestea, aruncați flaconul.

1. 4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

2.

La bovine, injecțiile subcutanate cu 10, 30 și 50 mg/kg greutate corporală, repetate de trei ori într-un interval de 72 de ore, nu au cauzat decese. Conform așteptărilor, s-a dezvoltat edem la locul de injectare. Singura leziune observată la autopsie a fost necroza miocardului în grupul tratat cu 50 mg/kg greutate corporală.

Dozele de 150 mg/kg greutate corporală, administrate subcutanat într-un interval de 72 de ore, au cauzat decesul. S-a observat edemul la locul de injectare, iar la autopsie, singura leziune identificată a fost o necroză ușoară a miocardului. Alte simptome observate au fost: dificultate de mișcare, reducerea apetitului alimentar și tahicardie.

La ovine, injecțiile unice (aproximativ 30 mg/kg greutate corporală) pot cauza o creștere ușoară a ritmului respiratoriu. Dozele mai ridicate (150 mg/kg greutate corporală) au cauzat ataxie, letargie și incapacitatea de ridicare a capului.

Decesele au survenit după o injecție intravenoasă unică cu 5 mg/kg greutate corporală la bovine și cu 7,5 mg/kg greutate corporală la ovine.

4.11 Timp de așteptare

Bovine:

Carne și organe: 70 zile

Lapte: 36 zile

Dacă produsul este administrat vacilor în perioada de repaus mamar sau junincilor de lapte gestante (în conformitate cu secțiunea 4.7 de mai sus), laptele nu trebuie să fie utilizat pentru consum uman timp de 36 de zile după fătare.

Ovine:

Carne și organe: 42 zile

Lapte: 18 zile

Dacă produsul este administrat oilor în perioada de repaus mamar sau oilor gestante (în conformitate cu secțiunea 4.7 de mai sus), laptele nu trebuie să fie utilizat pentru consum uman timp de 18 zile după fătare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, macrolide.

Codul veterinar ATC: QJ01FA91

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Tilmicosin este un antibiotic semisintetic, cu acțiune în principal bactericidă, din grupul macrolidelor. Se consideră că afectează sinteza proteinelor. Are acțiune bacteriostatică, însă poate fi bactericid la concentrații ridicate. Această activitate antibacteriană este predominant împotriva microorganismelor Gram-pozitive, cu activitate împotriva anumitor microorganisme Gram-negative și infecțiilor cu *Mycoplasma* de origine bovină și ovină. În special, activitatea sa a fost demonstrată împotriva următoarelor microorganisme:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, și organisme *Mycoplasma* de origine bovină și ovină.

Concentrația minimă inhibitoare măsurată în tulpini de teren europene recent izolate (2009-2012), derivate din boala respiratorie bovină.

Specia de bacterii	Interval CMI (μg/ml)	CMI ₅₀ (μg/ml)	CMI ₉₀ (μg/ml)
<i>P. multocida</i>	0,5- > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 - 64	8	16

Institutul pentru Standarde Clinice și de Laborator (CLSI) a stabilit criteriile de interpretare pentru tilmicosin împotriva *M. haemolytica* de origine bovină și, în mod specific, pentru boala respiratorie bovină, drept ≤ 8 μg/ml = sensibil, 16 μg/ml = intermediar și ≥ 32 μg/ml = rezistent. În acest moment, CLSI nu deține criterii de interpretare pentru *P. multocida* de origine bovină; cu toate acestea, institutul deține criterii de interpretare pentru *P. multocida* de origine porcine, în mod specific pentru boala respiratorie porcine, formulate ca ≤ 16 μg/ml = sensibil și ≥ 32 μg/ml = rezistent.

Dovezile științifice sugerează că macrolidele acționează în mod sinergetic împreună cu sistemul imunitar al gazdei. Macrolidele par să sporească distrugerea fagocitară a bacteriilor.

După administrarea orală sau parenterală de tilmicosin, principalul organ țintă pentru toxicitate este inima. Principalele efecte cardiace sunt creșterea ritmului cardiac (tahicardie) și scăderea contractilității (acțiune inotropă negativă). Toxicitatea cardiovasculară poate fi cauzată de blocarea canalelor de calciu.

La câini, tratamentul cu CaCl₂ a demonstrat un efect pozitiv asupra stării inotrope ventriculare stângi după administrarea de tilmicosin și unele modificări ale tensiunii arteriale vasculare și ale ritmului cardiac.

Dobutamina combate parțial efectele inotrope negative induse de tilmicosin la câini. Antagoniștii beta-adrenergici, cum ar fi propanolol, exacerbează acțiunea inotropă negativă a tilmicosinului la câini.

La porcine, injecția intramusculară cu 10 mg tilmicosin/kg greutate corporală a cauzat accelerarea respirației, emeză și convulsii; 20 mg/kg greutate corporală au dus la mortalitatea a 3 din 4 porci, iar 30 mg/kg greutate corporală au cauzat decesul tuturor celor 4 porci testați. Injecția intravenoasă cu 4,5

până la 5,6 mg tilmicosin/kg greutate corporală, urmată de o injecție intravenoasă cu 1 ml epinefrină (1/1000) de 2 până la 6 ori, a dus la decesul tuturor celor 6 porci injectați. Porcii care au primit 4,5 până la 5,6 mg tilmicosin/kg greutate corporală intravenos, fără epinefrină, au supraviețuit toți. Aceste rezultate sugerează că administrarea intravenoasă de epinefrină poate fi contraindicată.

S-a observat rezistența încrucișată între tilmicosin și alte macrolide și lincomicină.

5.2 Particularități farmacocinetice

Absorbție: Au fost desfășurate mai multe studii. Rezultatele arată că, atunci când se administrează conform recomandărilor la viței și ovine, prin injecție subcutanată în partea dorso-laterală a toracelui, principalii parametri sunt:

	Rata dozei	Tmax	Cmax
Bovine: Viței nou-născuți	10 mg/kg greutate corporală	1 oră	1,55 µg/ml
Bovine din stații de creștere	10 mg/kg greutate corporală	1 oră	0,97 µg/ml
Ovine Animale de 40 kg	10 mg/kg greutate corporală	8 ore	0,44 µg/ml
Animale de 28-50 kg	10 mg/kg greutate corporală	8 ore	1,18 µg/ml

Distributie: După injecția subcutanată, tilmicosin este distribuit în întregul corp, dar niveluri în special ridicate se găsesc în plămâni,

Biotransformare: Se formează mai mulți metaboliți, cel predominant fiind identificat drept T1 (N-demetil tilmicosin). Cu toate acestea, marea parte din tilmicosin este excretată nemodificată.

Eliminare: După injecția subcutanată, tilmicosin este excretat în principal prin bilă în fecale, însă o proporție mică este excretată prin urină. Timpul de înjumătățire după injecția subcutanată la bovine este de 2-3 zile.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilenglicol
Acid fosforic (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru injecții

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani
Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 zile

6.4. Precauții speciale pentru depozitare

A se proteja de lumină directă.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Flacoane de sticlă gălbuie (Tip I sau Tip II) de 25 ml, 50 ml, 100 ml sau 250 ml, sigilate cu un dop de cauciuc și un capac de sigilare din aluminiu. Fiecare flacon este ambalat într-o cutie de carton.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

Produsul medicinal veterinar nu trebuie aruncat în ape reziduale sau sisteme de canalizare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa la nivel național.

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa la nivel național.

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

A se completa la nivel național.

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

A se completa la nivel național.

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

A se completa la nivel național.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

A se completa la nivel național.

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE

Tilmicosin 300 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

25 ml

50 ml

100 ml

250 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Bovine și ovine

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)Bovine

Tratamentul bolii respiratorii bovine asociate cu *Mannheimia haemolytica* și *Pasteurella multocida*.

Tratamentul necrobacilozei interdigitale.

Ovine

Tratamentul infecțiilor tractului respirator cauzate de *Mannheimia haemolytica* și *Pasteurella multocida*.

Tratamentul pietinului la oi, cauzat de *Dichelobacter nodosus* și *Fusobacterium necrophorum*.

Tratamentul mastitei ovine acute cauzată de *Staphylococcus aureus* și *Mycoplasma agalactiae*.

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

NUMAI PENTRU INECȚIE SUBCUTANATĂ.

Citiți eticheta pliabilă sau prospectul înainte de utilizare.

Politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale trebuie să fie luate în considerare la utilizarea produsului.

Pentru a evita auto-injecțarea, nu utilizați echipamente de injectare automată.

Utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe teste de susceptibilitate.

Evitați introducerea de substanțe contaminante în flacon în timpul utilizării. Flaconul trebuie inspectat vizual pentru a se detecta orice particule străine și/sau un aspect fizic anormal. În cazul în care se observă oricare dintre acestea, aruncați flaconul.

Utilizați 10 mg tilmicosin per kg greutate corporală (ceea ce corespunde cu 1 ml „denumirea produsului (a se completa la nivel național)” per 30 kg greutate corporală).

Nu tratați mieii cu greutatea mai mică de 15 kg, întrucât există un risc de toxicitate asociată supradozării.

Cântărirea cu precizie a mieilor este importantă pentru evitarea supradozării. Utilizarea unei seringi de 2 ml sau mai mică îmbunătățește dozarea precisă.

Dacă nu se observă îmbunătățiri în decurs de 48 de ore, diagnosticul trebuie confirmat.

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Bovine:

Carne și organe: 70 zile

Lapte: 36 zile

Ovine:

Carne și organe: 42 zile

Lapte: 18 zile

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

A nu se administra intravenos. Injecția intravenoasă la bovine și ovine a fost fatală.

A nu se administra intramuscular.

A nu se administra mieilor cu greutatea mai mică de 15 kg.

A nu se administra cailor, măgarilor, porcilor, caprelor sau primatelor. Injecția produsului la capre și porci a fost fatală.

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Atenționări privind siguranța pentru operator

INJECTAREA TILMICOSIN LA OAMENI POATE FI FATALĂ – ACȚIONAȚI CU EXTREMĂ PRUDENTĂ PENTRU A EVITA AUTO-INJECTAREA ACCIDENTALĂ ȘI URMAȚI ÎNTOCMAI INSTRUCȚIUNILE DE ADMINISTRARE ȘI RECOMANDĂRILE DE MAI JOS

- Acest produs trebuie administrat numai de către un medic veterinar.
- Nu transportați niciodată o seringă încărcată cu „denumirea produsului (a se completa la nivel național)”, având acul atașat. Acul trebuie să fie conectat la seringă numai la umplerea seringii sau la administrarea injecției. În orice alte momente, țineți seringă separată de ac.
- Nu utilizați echipamente de injectare automată.
- Asigurați-vă că animalele sunt imobilizate în mod corespunzător, inclusiv cele aflate în apropiere.
- Nu acționați singur atunci când utilizați „denumirea produsului (a se completa la nivel național)”.
- În caz de auto-injecție, SOLICITAȚI IMEDIAT ASISTENȚĂ MEDICALĂ și luați flaconul sau prospectul cu dumneavoastră. Aplicați o compresă rece (nu gheață direct) pe locul de injectare.

NOTĂ PENTRU MEDIC: vă rugăm să consultați conținutul etichetei sau prospectul pentru detalii.

Atenționări suplimentare privind siguranța pentru operator:

- Evitați contactul cu pielea și ochii. Clătiți imediat cu apă orice stropire a pielii sau ochilor.
- Poate cauza sensibilizare prin contactul cu pielea. Spălați-vă pe mâini după utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

După desigilare, se va utiliza în decurs de 28 de zile.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE
--

A se proteja de lumină directă.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, după caz
--

Numai pentru uz veterinar.

Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE
--

A se completa la nivel național

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE
--

A se completa la nivel național

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS
--

Lot

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR

Flacon de sticlă – etichetă de bază (detaliile din eticheta pliabilă sunt aceleași cu cele din prospect)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

A se completa la nivel național.

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE

Tilmicosin 300 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Bovine și ovine

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)Bovine

Tratamentul bolii respiratorii bovine asociate cu *Mannheimia haemolytica* și *Pasteurella multocida*.

Tratamentul necrobacilozei interdigitale.

Ovine

Tratamentul infecțiilor tractului respirator cauzate de *Mannheimia haemolytica* și *Pasteurella multocida*.

Tratamentul pietinului la oi, cauzat de *Dichelobacter nodosus* și *Fusobacterium necrophorum*.

Tratamentul mastitei ovine acute cauzată de *Staphylococcus aureus* și *Mycoplasma agalactiae*.

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

NUMAI PENTRU INECȚIE SUBCUTANATĂ.

Citiți eticheta pliabilă sau prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Consultați eticheta pliabilă sau prospectul pentru detalii.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Atenționări privind siguranța pentru operator

INJECTAREA TILMICOSIN LA OAMENI POATE FI FATALĂ – ACȚIONAȚI CU EXTREMĂ PRUDENȚĂ PENTRU A EVITA AUTO-INJECTAREA ACCIDENTALĂ ȘI URMAȚI ÎNTOCMĂI INSTRUCȚIUNILE DE ADMINISTRARE ȘI RECOMANDĂRILE DE MAI JOS

- Acest produs trebuie administrat numai de către un medic veterinar.
- Nu transportați niciodată o seringă încărcată cu „*denumirea produsului (a se completa la nivel național)*”, având acul atașat. Acul trebuie să fie conectat la seringă numai la umplerea seringii sau la administrarea injecției. În orice alte momente, țineți seringă separată de ac.
- Nu utilizați echipamente de injectare automată.
- Asigurați-vă că animalele sunt imobilizate în mod corespunzător, inclusiv cele aflate în apropiere.
- Nu acționați singur atunci când utilizați „*denumirea produsului (a se completa la nivel național)*”.
- În caz de auto-injecție, SOLICITAȚI IMEDIAT ASISTENȚĂ MEDICALĂ și luați flaconul sau prospectul cu dumneavoastră. Aplicați o compresă rece (nu gheață direct) pe locul de injectare.

NOTĂ PENTRU MEDIC: vă rugăm să consultați conținutul etichetei sau prospectul pentru detalii.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

După desigilare, se va utiliza în decurs de 28 de zile.

Data de eliminare.....

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

A se proteja de lumina directă.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, DUPĂ CAZ

Numai pentru uz veterinar.

Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa la nivel național.

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa la nivel național.

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

B. PROSPECT

PROSPECT

Denumirea produsului (a se completa la nivel național)

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:

A se completa la nivel național

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

A se completa la nivel național

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

A se completa la nivel național

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE

Tilmicosin 300 mg/ml

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Bovine

Tratamentul bolii respiratorii bovine asociate cu *Mannheimia haemolytica* și *Pasteurella multocida*.

Tratamentul necrobacilozei interdigitale.

Ovine

Tratamentul infecțiilor tractului respirator cauzate de *Mannheimia haemolytica* și *Pasteurella multocida*.

Tratamentul pietinului la oi, cauzat de *Dichelobacter nodosus* și *Fusobacterium necrophorum*.

Tratamentul mastitei ovine acute cauzată de *Staphylococcus aureus* și *Mycoplasma agalactiae*.

5. CONTRAINDICAȚII

A nu se administra intravenos.

A nu se administra intramuscular.

A nu se administra mieilor cu greutatea mai mică de 15 kg.

A nu se administra primatelor.

A nu se administra porcinelor.

A nu se administra cailor și măgarilor.

A nu se administra caprelor.

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

6. REACȚII ADVERSE

Ocazional, o inflamare difuză ușoară poate apărea la locul de injectare, însă aceasta dispare în decurs de cinci până la opt zile. În cazuri rare, au fost observate decubit, lipsă de coordonare și convulsii.

Decesul bovinelor a fost observat după o doză intravenoasă unică de 5 mg/kg greutate corporală și după injectarea subcutanată a dozelor de 150 mg/kg greutate corporală la intervale de 72 de ore. La porcine, injectarea intramusculară a 20 mg/kg greutate corporală a cauzat decese. Ovinele au decedat după o injecție intravenoasă unică cu 7,5 mg/kg greutate corporală.

Dacă observați reacții grave sau alte efecte care nu sunt menționate în acest prospect, vă rugăm informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Bovine și ovine.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

NUMAI PENTRU INECȚIE SUBCUTANATĂ.

Utilizați 10 mg tilmicosin per kg greutate corporală (ceea ce corespunde cu 1 ml „denumirea produsului (a se completa la nivel național)” per 30 kg greutate corporală).

Bovine:

Metodă de administrare:

Extrageți doza necesară din flacon și scoateți seringă din ac, lăsând acul în flacon. Atunci când trebuie tratat un grup de animale, lăsați acul în flacon pentru a scoate dozele ulterioare. Imobilizați animalul și introduceți acul separat subcutanat la locul de injectare, de preferat în pliul pielii de deasupra cutiei toracice, în spatele umărului. Atașați seringă la ac și injectați la baza pliului pielii. Nu injectați mai mult de 20 ml per loc de injectare.

Ovine:

Metodă de administrare:

Cântărirea cu precizie a mieilor este importantă pentru evitarea supradozării. Utilizarea unei seringi de 2 ml sau mai mică îmbunătățește dozarea precisă.

Extrageți doza necesară din flacon și scoateți seringă din ac, lăsând acul în flacon. Imobilizați oaia în timp ce vă aplecați peste animal și introduceți acul separat subcutanat la locul de injectare, care ar trebui să fie într-un pli al pielii de deasupra cutiei toracice, în spatele umărului. Atașați seringă la ac și injectați la baza pliului pielii. Nu injectați mai mult de 2 ml per loc de injectare.

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale trebuie să fie luate în considerare la utilizarea produsului.

Pentru a evita auto-injectarea, nu utilizați echipamente de injectare automată.

Utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe teste de susceptibilitate.

Dacă nu se observă îmbunătățiri în decurs de 48 de ore, diagnosticul trebuie confirmat.

Evitați introducerea de substanțe contaminante în flacon în timpul utilizării. Nu utilizați „*denumirea produsului (a se completa la nivel național)*” dacă observați orice particule străine și/sau un aspect fizic anormal.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Bovine:

Carne și organe: 70 zile

Lapte: 36 zile

Dacă produsul este administrat vacilor în perioada de repaus mamar sau junincilor de lapte gestante, laptele nu trebuie să fie utilizat pentru consum uman timp de 36 de zile după fătare.

Ovine:

Carne și organe: 42 zile

Lapte: 18 zile

Dacă produsul este administrat oilor în perioada de repaus mamar sau oilor gestante, laptele nu trebuie să fie utilizat pentru consum uman timp de 18 zile după fătare.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A se proteja de lumină directă

A nu se utiliza acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe etichetă după EXP.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a containerului: 28 zile

Nu utilizați „*denumirea produsului (a se completa la nivel național)*” dacă observați orice particule străine și/sau un aspect fizic anormal.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Precautii speciale pentru fiecare specie țintă:

Ovine

Studiile clinice nu au demonstrat vindecarea bacteriologică la ovine cu mastită acută cauzată de *Staphylococcus aureus* și *Mycoplasma agalactiae*.

A nu se administra mieilor cu greutatea mai mică de 15 kg, întrucât există un risc de toxicitate asociată supradozării.

Cântărirea cu precizie a mieilor este importantă pentru evitarea supradozării. Utilizarea unei seringi de 2 ml sau mai mică va facilita dozarea precisă.

Precautii speciale care vor fi luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Atenționări privind siguranța pentru operator

INJECTAREA TILMICOSIN LA OAMENI POATE FI FATALĂ – ACȚIONAȚI CU EXTREMĂ PRUDENȚĂ PENTRU A EVITA AUTO-INJECTAREA ACCIDENTALĂ ȘI URMAȚI ÎNTOCMAI INSTRUCȚIUNILE DE ADMINISTRARE ȘI RECOMANDĂRILE DE MAI JOS

- Acest produs trebuie administrat numai de către un medic veterinar.

- Nu transportați niciodată o seringă încărcată cu „*denumirea produsului (a se completa la nivel național)*”, având acul atașat. Acul trebuie să fie conectat la seringă numai la umplerea seringii sau la administrarea injecției. În orice alte momente, țineți seringă separată de ac.
- Nu utilizați echipamente de injectare automată.
- Asigurați-vă că animalele sunt imobilizate în mod corespunzător, inclusiv cele aflate în apropiere.
- Nu acționați singur atunci când utilizați „*denumirea produsului (a se completa la nivel național)*”.
- În caz de auto-injectare, SOLICITAȚI IMEDIAT ASISTENȚĂ MEDICALĂ și luați flaconul sau prospectul cu dumneavoastră. Aplicați o compresă rece (nu gheață direct) pe locul de injectare.

Atenționări suplimentare privind siguranța pentru operator:

- Evitați contactul cu pielea și ochii. Clătiți imediat cu apă orice stropire a pielii sau ochilor.
- Poate cauza sensibilizare prin contactul cu pielea. Spălați-vă pe mâini după utilizare.

NOTĂ PENTRU MEDIC

INJECTAREA TILMICOSIN LA OAMENI A FOST ASOCIATĂ CU DECESE.

Sistemul cardiovascular este ținta toxicității, iar această toxicitate poate fi cauzată de blocarea canalelor de calciu. Administrarea intravenoasă de clorură de calciu trebuie să fie luată în considerare numai dacă există o confirmare pozitivă a expunerii la tilmicosin.

În cadrul studiilor pe câini, tilmicosin a indus un efect inotrop negativ care a dus la tahicardie, precum și o reducere a tensiunii arteriale sistemice și a pulsului arterial.

NU ADMINISTRAȚI ADRENALINĂ SAU ANTAGONIȘTI BETA-ADRENERGICI, CUM AR FI PROPRANOLOL.

La porcine, letalitatea indusă de tilmicosin este potențată de adrenalină.

La câini, tratamentul cu clorură de calciu administrată intravenos a demonstrat un efect pozitiv asupra stării inotrope a ventriculului stâng și unele îmbunătățiri ale tensiunii arteriale vasculare și ale tahicardiei.

Datele preclinice și un raport clinic izolat sugerează că perfuzia cu clorură de calciu poate ajuta la reversibilitatea modificărilor induse de tilmicosin asupra tensiunii arteriale și ritmului cardiac ale oamenilor.

Administrarea de dobutamină trebuie, de asemenea, să fie luată în considerare datorită efectelor sale inotrope pozitive, deși aceasta nu influențează tahicardia.

Întrucât tilmicosin persistă în țesuturi timp de câteva zile, sistemul cardiovascular trebuie să fie monitorizat cu atenție și trebuie să se furnizeze tratament de susținere.

Medicilor care tratează pacienții expuși la acest compus li se recomandă să discute gestionarea clinică cu Serviciul național de informații privind otrăvirile, la: ... **numărul național relevant menționat (a se completa la nivel național)**

Gestație:

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației.

Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidot):

La bovine, injecțiile subcutanate cu 10, 30 și 50 mg/kg greutate corporală, repetate de trei ori într-un interval de 72 de ore, nu au cauzat decese. Conform așteptărilor, s-a dezvoltat edem la locul de

injectare. Singura leziune observată la autopsie a fost necroza miocardului în grupul tratat cu 50 mg/kg greutate corporală.

Dozele de 150 mg/kg greutate corporală, administrate subcutanat într-un interval de 72 de ore, au cauzat decesul. S-a observat edemul la locul de injectare, iar la autopsie, singura leziune identificată a fost o necroză ușoară a miocardului. Alte simptome observate au fost: dificultate de mișcare, reducerea apetitului alimentar și tahicardie.

La ovine, injecțiile unice (aproximativ 30 mg/kg greutate corporală) pot cauza o creștere ușoară a ritmului respiratoriu. Dozele mai ridicate (150 mg/kg greutate corporală) au cauzat ataxie, letargie și incapacitatea de ridicare a capului.

Decesele au survenit după o injecție intravenoasă unică cu 5 mg/kg greutate corporală la bovine și cu 7,5 mg/kg greutate corporală la ovine.

Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale sau resturi menajere.

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

A se completa la nivel național.

15. ALTE INFORMAȚII

„denumirea produsului (a se completa la nivel național)” este conținut în flacoane de sticlă gălbuie (Tip I sau Tip II) de 25 ml, 50 ml, 100 ml sau 250 ml, sigilate cu un dop de cauciuc și un capac de sigilare din aluminiu. Fiecare flacon este ambalat într-o cutie de carton. Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.