

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τις φαρμακοτεχνικές μορφές, τις περιεκτικότητες του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης και τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας στα Κράτη-Μέλη

Κράτος-Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Διεθνής κοινή ονομασία	Περιεκτικότη τα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Αυστρία	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση
Βέλγιο	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel ΒΕΛΓΙΟ	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, πρόβατα	Υποδόρια ένεση
Δημοκρατία της Τσεχίας	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien ΑΥΣΤΡΙΑ	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση
Γερμανία	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση
Γαλλία	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex ΓΑΛΛΙΑ	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση
Ελλάδα	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna ΑΥΣΤΡΙΑ	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, πρόβατα	Υποδόρια ένεση

Κράτος-Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Διεθνής κοινή ονομασία	Περιεκτικότη τα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ισπανία	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ΙΣΠΑΝΙΑ	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση
Ουγγαρία	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna ΑΥΣΤΡΙΑ	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση
Ιρλανδία	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, πρόβατα	Υποδόρια ένεση
Ιταλία	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ΙΤΑΛΙΑ	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, πρόβατα, κουνέλι	Υποδόρια ένεση
Ολλανδία	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten ΟΛΛΑΝΔΙΑ	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, πρόβατα	Υποδόρια ένεση
Πορτογαλία	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση

Κράτος-Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Διεθνής κοινή ονομασία	Περιεκτικότη τα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ηνωμένο Βασίλειο	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, πρόβατα	Υποδόρια ένεση

Παράρτημα Ι Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Micotil 300 mg/ml Injectie και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα I)

1. Εισαγωγή

Το Micotil 300 Injectie είναι διάλυμα προς έγχυση το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία τιλμικοσίνη σε περιεκτικότητα 300 mg ανά ml. Η τιλμικοσίνη είναι μακρολιδικό αντιβιοτικό το οποίο συντίθεται από τυλοσίνη, το δε αντιβακτηριακό της φάσμα είναι παρόμοιο με αυτό της τυλοσίνης, με ενισχυμένη δραστηριότητα κατά των βακτηρίων *Pasteurella multocida* και *Mannheimia haemolytica*. Το Micotil 300 Injectie και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα εγκεκριμένα για χρήση στα ζώα στόχους βοοειδή, πρόβατα και κόνικλους, για τη θεραπεία διάφορων λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους στην τιλμικοσίνη μικροοργανισμούς.

Στις 24 Απριλίου 2012, οι Κάτω Χώρες απέστειλαν στη CVMP του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων κοινοποίηση παραπομπής δυνάμει του άρθρου 34 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για το Micotil 300 mg/ml Injectie και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του. Οι Κάτω Χώρες παρέπεμψαν το ζήτημα διότι οι αποκλίνουσες εθνικές αποφάσεις που έλαβαν τα κράτη μέλη της ΕΕ παρουσιάζουν διαφορές στις πληροφορίες προϊόντος του Micotil 300 mg/ml Injectie και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του.

Οι βασικοί τομείς των υφιστάμενων ΠΧΠ στους οποίους παρατηρείται έλλειψη εναρμόνισης είναι οι ακόλουθοι:

- Ζώα στόχοι
- Ενδείξεις
- Δοσολογία
- Χρόνος αναμονής.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Βοοειδή

Παρουσιάστηκαν μικροβιολογικά δεδομένα τιλμικοσίνης *in vitro* από απομονωθέντα στελέχη βοοειδών στην Ευρώπη που έπασχαν από αναπνευστικές νόσους και τα οποία κάλυπταν διάφορες περιόδους (2002-2004, 2004-2006 και 2009-2013). Οι τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) που καταμετρήθηκαν στα εν λόγω στελέχη δεν κατέδειξαν αύξηση των επιπέδων της MIC για το βακτήριο *Pasteurella multocida* (97% των απομονωθέντων στελεχών ήταν ευαίσθητα στην τιλμικοσίνη) και από τα υποβληθέντα δεδομένα δεν παρατηρήθηκε καμία τάση αύξησης της ανθεκτικότητας για έναν από τους κυριότερους παθογόνους μικροοργανισμούς των αναπνευστικών νόσων στα βοοειδή. Κατά την τελευταία δεκαετία, παρατηρήθηκε μια ελαφρά αύξηση των επιπέδων της MIC για το απομονωθέν στέλεχος του βακτηρίου *Mannheimia haemolytica*. Ωστόσο, τα περισσότερα απομονωθέντα στελέχη (83%) ήταν κλινικά ευαίσθητα στην τιλμικοσίνη. Τα δεδομένα της MIC₉₀ που προέκυψαν από προσφάτως απομονωθέντα στελέχη στην Ευρώπη πρέπει να περιληφθούν στην παράγραφο της ΠΧΠ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.

Πολυάριθμες μελέτες πεδίου, οι οποίες διενεργήθηκαν 20 χρόνια πριν, στο πλαίσιο των οποίων χρησιμοποιήθηκαν φυσικώς μολυσμένοι με πνευμονία μόσχοι διάφορων ηλικιών, έδειξαν ότι η τιλμικοσίνη δεν είναι κατώτερη έναντι άλλων θετικών μαρτύρων, όπως αντιβιοτικά μακράς δράσης ή συνδυασμοί δύο αντιβιοτικών. Τα βακτηριολογικά δεδομένα από ρινικά επιχρίσματα και πνευμονικούς ιστούς των εν λόγω μελετών έδειξαν ότι τα βακτήρια *M. haemolytica* και *P. multocida* αποτελούν τις κύριες αιτίες της πνευμονίας στους μόσχους.

Η επιτροπή έκρινε ότι η προτεινόμενη ένδειξη «θεραπεία των λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού, οι οποίες οφείλονται στα βακτήρια *M. haemolytica* και *P. Multocida*» τεκμηριώνεται επαρκώς από τα δεδομένα.

Όσον αφορά τα βακτήρια *Haemophilus (Actinobacillus)* και *Mycoplasma*, η επιτροπή απεφάνθη ότι τα δεδομένα για την τεκμηρίωση της συμπερίληψης των δύο αυτών παθογόνων μικροοργανισμών στη συγκεκριμένη ένδειξη δεν είναι επαρκή και οι ΚΑΚ συμφώνησαν να αποσύρουν το *Haemophilus (Actinobacillus)* και το *Mycoplasma* από την ένδειξη για τη θεραπεία αναπνευστικών λοιμώξεων στα βοοειδή.

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα για τη στήριξη του όρου «έλεγχος». Επιπλέον, το κείμενο στην προβλεπόμενη ένδειξη «...και άλλοι μικροοργανισμοί ευαίσθητοι στην τιλμικοσίνη» δεν συνάδει με τις συστάσεις του εγγράφου προβληματισμού της CVMP σχετικά με τα μακρολίδια, τις λινκοσαμίδες και τις στρεπτογραμίνες (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹, ούτε με την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP σχετικά με την ΠΧΠ των αντιμικροβιακών φαρμάκων (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Συνεπώς, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η επιτροπή έκρινε ότι η αποδεκτή και διατυπωμένη με μεγαλύτερη ακρίβεια ένδειξη για τη θεραπεία αναπνευστικών λοιμώξεων στα βοοειδή με τη συνιστώμενη δόση των 10 mg/kg ανά κιλό σωματικού βάρους πρέπει να είναι η εξής: «Θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών η οποία σχετίζεται με τα βακτήρια *Mannheimia haemolytica* και *Pasteurella multocida*».

Όσον αφορά τη θεραπεία της μεσοδακτύλιας νεκροβακίλλωσης στα βοοειδή, οι μελέτες *in vitro* κατέδειξαν ότι οι τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) των κύριων παθογόνων στελεχών που προκαλούν μεσοδακτύλια νεκροβακίλλωση στα βοοειδή, εξαιρουμένων των λοιμώξεων που οφείλονται στο βακτήριο *treponeme*, επιτυγχάνονται στον υποδόριο λιπώδη ιστό κατόπιν χορήγησης μίας υποδόριας ένεσης τιλμικοσίνης με τη δόση των 10 mg/kg ανά κιλό σωματικού βάρους.

Στις κλινικές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν βοοειδή που μολύνθηκαν με φυσικό τρόπο από μεσοδακτύλια νεκροβακίλλωση, χωρίς, όμως να υπάρχει βακτηριολογική διάγνωση. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η συνιστώμενη δοσολογία των 5 έως 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους φαίνεται αιτιολογημένη. Ωστόσο, οι μελέτες φαρμακοκινητικής σε συνδυασμό με *in vitro* μελέτες της MIC υποδηλώνουν ότι η δόση των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους είναι η προτιμότερη για τη θεραπεία των κύριων παθογόνων μικροοργανισμών της μεσοδακτύλιας νεκροβακίλλωσης στα βοοειδή.

Συνεπώς, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η επιτροπή απεφάνθη ότι η ένδειξη «θεραπεία της μεσοδακτύλιας νεκροβακίλλωσης στα βοοειδή» είναι αποδεκτή με τη συνιστώμενη δόση των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους.

Από τα υποβληθέντα δεδομένα μείωσης των καταλοίπων προκύπτει ότι μετά τη χορήγηση υποδόριας ένεσης με τη συνιστώμενη δόση των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους ο χρόνος αναμονής για το κρέας και τα βρώσιμα παραπροϊόντα των βοοειδών είναι 70 ημέρες.

Από τα υποβληθέντα δεδομένα μείωσης των καταλοίπων προκύπτει ότι μετά τη χορήγηση υποδόριας ένεσης με τη συνιστώμενη δόση των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους ο χρόνος αναμονής για το γάλα των βοοειδών είναι 36 ημέρες. Ενδέχεται να προκύψει ανησυχία ως προς το ό,τι όταν το προϊόν χορηγείται σε ζώο κατά την ξηρά περίοδο, τα κατάλοιπά του μπορεί να συνεχίσουν να υπάρχουν στο γάλα για αρκετές ημέρες μετά τον τοκετό. Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι πρέπει

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 (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005) -

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf

να προστεθεί, στην παράγραφο της ΠΧΠ 4.11 Χρόνος (οι) αναμονής, η κάτωθι φράση προειδοποίησης: «Εάν το προϊόν χορηγείται σε αγελάδες κατά την ξηρά περίοδο (σύμφωνα με την παράγραφο 4.7 της ΠΧΠ), το γάλα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για κατανάλωση από τον άνθρωπο έως και 36 ημέρες μετά τον τοκετό».

Πρόβατα

Μελέτες ανεκτικότητας καταδεικνύουν με σαφήνεια ότι η υποδόρια ένεση τιλμικοσίνης με δόση 20 mg ανά κιλό σωματικού βάρους σε αμνούς (βάρους 7-11 kg) είναι τοξική και προκαλεί θανάτους. Τα πρόβατα βάρους 40 kg ήταν πιο ανθεκτικά και επιβίωσαν μετά από χορήγηση υποδόριας ένεσης με δόση 150 mg ανά κιλό σωματικού βάρους, παρουσιάζοντας αταξία και λήθαργο. Η χορήγηση δόσης των 30 mg ανά κιλό σωματικού βάρους είχε ως αποτέλεσμα αύξηση του αναπνευστικού ρυθμού. Ορισμένες φορές (1 στις 12 περιπτώσεις), κατόπιν χορήγησης υποδόριας έγχυσης τιλμικοσίνης παρατηρήθηκε αντίδραση πόνου.

Μελέτες φαρμακοκινητικής κατέδειξαν συγκεντρώσεις τιλμικοσίνης στους πνεύμονες μεγαλύτερες των 2 µg/ml για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 ημερών, γεγονός που θα μπορούσε να αποβεί θεραπευτικό για τις λοιμώξεις που οφείλονται στα βακτήρια *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (γνωστό παλαιότερα ως *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* και *Mycoplasma ovirpneumonia*, σύμφωνα με in vitro μελέτες του 1992. Στο πλαίσιο μελέτης τεχνητής λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος με το βακτήριο *M. haemolytica*, η χορήγηση μίας υποδόριας ένεσης των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους είχε ως αποτέλεσμα σημαντική συνολική βελτίωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μελέτες με φυσικώς μολυσμένα πρόβατα, στα οποία διαγνώσθηκε λοίμωξη οφειλόμενη στο βακτήριο *M. haemolytica*, κατέδειξαν κατά την ημέρα 3 μετά από χορήγηση μίας υποδόριας ένεσης τιλμικοσίνης με δόση 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους σαφή μείωση της θερμοκρασίας του σώματος, μείωση στις βαθμολογίες της δύσπνοιας και της συμπεριφοράς. Μεταξύ των ομάδων τιλμικοσίνης και θετικών μαρτύρων, όπως τα αντιβιοτικά μακράς δράσης, δεν παρατηρήθηκε κατωτερότητα.

Η επιτροπή έκρινε ότι βάσει των δεδομένων η προτεινόμενη ένδειξη «θεραπεία των λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού που οφείλεται στο βακτήριο *M. Haemolytica*» έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Όσον αφορά το βακτήριο *P. Multocida*, από τις διαθέσιμες πληροφορίες για τα βοοειδή μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η συμπερίληψη του εν λόγω παθογόνου μικροοργανισμού στην ένδειξη πρέπει να συνεχιστεί.

Όσον αφορά τα βακτήρια *Haemophilus (Actinobacillus)* και *Mycoplasma*, η επιτροπή απεφάνθη ότι τα δεδομένα για την τεκμηρίωση της συμπερίληψης των δύο αυτών παθογόνων μικροοργανισμών στη συγκεκριμένη ένδειξη δεν είναι επαρκή, οι δε ΚΑΚ συμφώνησαν να αποσύρουν από την ένδειξη για τη θεραπεία αναπνευστικών λοιμώξεων στα πρόβατα την αναφορά στα βακτήρια *Haemophilus (Actinobacillus)* και *Mycoplasma*.

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα για τη στήριξη του όρου «έλεγχος». Επιπλέον, το κείμενο στην προτεινόμενη ένδειξη «...και άλλοι μικροοργανισμοί ευαίσθητοι στην τιλμικοσίνη» δεν συνάδει με τις συστάσεις του εγγράφου προβληματισμού της CVMP σχετικά με τα μακρολίδια, τις λινκοσαμίδες και τις στρεπτογραμίνες (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009), ούτε με την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP σχετικά με την ΠΧΠ για τα αντιμικροβιακά (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Συνεπώς, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η επιτροπή έκρινε ότι η αποδεκτή ένδειξη για τη θεραπεία αναπνευστικών λοιμώξεων στα πρόβατα με τη συνιστώμενη δόση των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους πρέπει να είναι η εξής: «θεραπεία των λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού που οφείλονται στα βακτήρια *Mannheimia haemolytica* και *Pasteurella multocida*».

Όσον αφορά τη θεραπεία της ποδοδερματίτιδας των προβάτων η οποία σχετίζεται με τα βακτήρια *Dichelobacter nodosus* και *Fusobacterium necrophorum*, οι μελέτες in vitro κατέδειξαν ότι οι τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) για αρκετά βακτήρια που

προκαλούν ποδοδερματίτιδα στα πρόβατα υποδηλώνουν ευαισθησία στην τιλμικοσίνη. Ωστόσο, ορισμένα στελέχη παρουσίασαν ανθεκτικότητα. Δεδομένα φαρμακοκινητικής κατέδειξαν ότι η τιλμικοσίνη κατανεμήθηκε ομαλά στο δέρμα των προβάτων κατόπιν χορήγησης υποδόριας ένεσης σε δόσεις των 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους ή των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Σε κλινική μελέτη πεδίου, η οποία περιελάμβανε σοβαρά περιστατικά, η θεραπεία με τιλμικοσίνη σε δόσεις είτε των 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους είτε 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους είχε ως αποτέλεσμα καλύτερο ποσοστό ίασης σε σύγκριση με ομάδα θετικού μάρτυρα (αμοξυκιλλίνη 15 mg ανά κιλό σωματικού βάρους). Το ποσοστό υποτροπών ήταν χαμηλότερο στην ομάδα που έλαβε τιλμικοσίνη των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους, υποδηλώνοντας ότι η συγκεκριμένη δόση είναι προτιμότερη.

Συνεπώς, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η επιτροπή απεφάνθη ότι η ένδειξη «θεραπεία της ποδοδερματίτιδας των προβάτων η οποία σχετίζεται με τα βακτήρια *Dichelobacter nodosus* και *Fusobacterium necrophorum*» είναι αποδεκτή με τη συνιστώμενη δόση των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους.

Όσον αφορά τη θεραπεία της οξείας μαστίτιδας των αιγοπροβάτων που σχετίζεται με τα βακτήρια *Staphylococcus aureus* και *Mycoplasma agalactiae*, οι παθογόνοι οργανισμοί *Staphylococcus aureus* και *Mycoplasma agalactiae* φαίνεται να είναι ευαίσθητοι στην τιλμικοσίνη σύμφωνα με τις καταμετρηθείσες τιμές MIC (*S. aureus* MIC <0,25-1 µg/ml, *M. Agalactiae* MIC=0,5 µg/ml). Στο γάλα, καταμετρήθηκε συγκέντρωση τιλμικοσίνης της τάξεως των 1,2 µg/ml την ημέρα 3, υποδηλώνοντας συγκέντρωση μεγαλύτερη από την πλειονότητα των τιμών MIC για τα παθογόνα. Στη μελέτη πρόκλησης λοίμωξης με *Staphylococcus aureus*, η χορήγηση τιλμικοσίνης (μίας υποδόριας ένεσης 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους) σε προβατίνες είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της θνησιμότητας και πιο φυσιολογικούς μαστούς την ημέρα 10, παρόλο που την ίδια ημέρα τα δείγματα γάλακτος ζών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία ήταν από βακτηριολογικής άποψης θετικά. Σε μελέτη πεδίου, η οποία περιελάμβανε πρόβατα με μαστίτιδα οφειλόμενη σε φυσική λοίμωξη από το βακτήριο *Mycoplasma agalactiae*, η χορήγηση μίας υποδόριας ένεσης τιλμικοσίνης των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους, είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στις αμέλξεις και στη συνολική βαθμολογία της κατάστασης του μαστού σε σύγκριση με τη χορήγηση οξυτετρακυκλίνης μακράς δράσης. Την ημέρα 10, η τιλμικοσίνη εξακολουθούσε να επιφέρει χαμηλή βαθμολογία στην κατάσταση του μαστού, αν και μικρής σημασίας. Η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητας εναλλακτικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων για τη συγκεκριμένη ένδειξη και ελλείψει αναφορών σχετικά με πιθανή έλλειψη αποτελεσματικότητας, η ένδειξη «για τη θεραπεία της μαστίτιδας των αιγοπροβάτων που σχετίζεται με τα βακτήρια *Staphylococcus aureus* και *Mycoplasma agalactiae*» πρέπει να διατηρηθεί, αλλά να τροποποιηθεί σε «θεραπεία της οξείας μαστίτιδας των αιγοπροβάτων που σχετίζεται με τα βακτήρια *Staphylococcus aureus* και *Mycoplasma agalactiae*» ώστε να αντικατοπτρίζονται καλύτερα τα αποτελέσματα της μελέτης. Η απουσία τεκμηρίωσης της βακτηριολογικής ίασης στο πλαίσιο της κλινικής μελέτης πρέπει να αναγράφεται στην παράγραφο της ΠΧΠ 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος στόχο.

Η ένδειξη «ως ενισχυτικό του ελέγχου των εξάρσεων της ενζωτικής αποβολής στις προβατίνες η οποία προκαλείται από το βακτήριο *Chlamydia psittaci*» υποστηρίχθηκε μόνο από δεδομένα θετικών μαρτύρων. Η θεραπεία φαίνεται να προορίζεται για πρόληψη, κάτι που δεν συνάδει με τις αρχές της συνετής χρήσης των αντιβιοτικών. Κατόπιν σοβαρών ανησυχιών που εκφράστηκαν από τη CVMP σχετικά με την προτεινόμενη ένδειξη «ως ενισχυτικό του ελέγχου των εξάρσεων της ενζωτικής αποβολής στις προβατίνες η οποία προκαλείται από το βακτήριο *Chlamydia psittaci*» οι ΚΑΚ συμφώνησαν να αποσύρουν από τις πληροφορίες του προϊόντος όλες τις αναφορές στην εν λόγω ένδειξη.

Από τα δεδομένα μείωσης των καταλοίπων προκύπτει ότι μετά τη χορήγηση υποδόριας ένεσης με τη συνιστώμενη δόση των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους ο χρόνος αναμονής για το κρέας και τα βρώσιμα παραπροϊόντα των προβάτων είναι 42 ημέρες.

Από τα δεδομένα μείωσης των καταλοίπων προκύπτει ότι μετά τη χορήγηση υποδόριας ένεσης με τη συνιστώμενη δόση των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους ο χρόνος αναμονής για το γάλα των προβάτων είναι 18 ημέρες. Ενδέχεται να προκύψει ανησυχία ως προς το ό,τι όταν το προϊόν χορηγείται σε ζώο κατά την ξηρά περίοδο, τα κατάλοιπά του μπορεί να εξακολουθούν να υπάρχουν στο γάλα για αρκετές ημέρες μετά τον τοκετό. Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι, στην παράγραφο της ΠΧΠ 4.11 Χρόνος (οι) αναμονής, πρέπει να προστεθεί η κάτωθι φράση προειδοποίησης: «Εάν το προϊόν χορηγείται σε προβατίνες κατά την ξηρά περίοδο (σύμφωνα με την παράγραφο 4.7 της ΠΧΠ), το γάλα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για κατανάλωση από τον άνθρωπο έως και 18 ημέρες μετά τον τοκετό».

Κόνικλοι

Σε κλινική δοκιμή, χορηγήθηκε θεραπεία της παστεριδίωσης με δόση των 25 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Καθώς δεν υποβλήθηκαν μελέτες προσδιορισμού δόσης για κόνικλους, από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα περί της δυνατότητας θεραπείας της παστεριδίωσης με τη συνιστώμενη δόση τιλμικοσίνης των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Το βακτήριο *Bordetella bronchiseptica* δεν απομονώθηκε σε καμία κλινική ή προκλινική μελέτη και δεν διενεργήθηκε καμία *in vitro* μελέτη με το εν λόγω βακτήριο. Το βακτήριο *Staphylococcus aureus* δεν απομονώθηκε σε καμία προκλινική μελέτη ή κλινική δοκιμή.

Η δεύτερη κλινική δοκιμή, στο πλαίσιο της οποίας μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της τιλμικοσίνης κατά ασθενειών του αναπαραγωγικού συστήματος, δεν κατέδειξε κατωτερότητα έναντι των θετικών μαρτύρων (πενικιλίνη σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη). Ωστόσο, στη μελέτη δεν περιελήφθησαν αρνητικοί μάρτυρες. Ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της τιλμικοσίνης καθώς δεν διενεργήθηκε καμία βακτηριολογική διάγνωση, ενώ τόσο η τιλμικοσίνη όσο και ο θετικός μάρτυρας χορηγήθηκαν ως προληπτική θεραπευτική αγωγή πέντε ημέρες πριν από τον τοκετό.

Γενικώς, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι δεδομένα προς τεκμηρίωση της προτεινόμενης ένδειξης για τους κόνικλους δεν υπάρχουν ή αναφέρονται ελάχιστα.

Επιπροσθέτως, το περιθώριο ασφάλειας του προϊόντος δεν συνάδει με την ασφαλή χρήση του στους κόνικλους, δεδομένης της πολύ μικρής ποσότητας προς χορήγηση. Όταν χορηγείται μέσω έγχυσης, η τιλμικοσίνη έχει στενό περιθώριο ασφάλειας. Το γεγονός αυτό οδήγησε το 2005 τη CVMP στον περιορισμό της χρήσης του Micotil στα πρόβατα βάρους άνω των 15 kg και στη θέσπιση της χορήγησης μόνο από χειρουργούς κτηνιάτρους (διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 35 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, για το Micotil 300 (ΕΜΕΑ/V/A/010)). Ο συγκεκριμένος περιορισμός στα πρόβατα φαίνεται δύσκολο να «συνυπάρχει» με έγκριση της χορήγησης του φαρμάκου σε κόνικλους των οποίων το βάρος είναι μικρότερο από 5 kg (οι κόνικλοι γενικώς θανατώνονται όταν το βάρος τους φθάνει περίπου τα 2,5 kg). Η δοσολογία είναι 10 mg τιλμικοσίνης ανά κιλό σωματικού βάρους, τα οποία αντιστοιχούν σε 1 ml προϊόντος ανά 30 kg σωματικού βάρους. Για έναν θηλυκό κόνικλο βάρους 5 kg θα απαιτηθεί δόση 0,1 ml του προϊόντος και για ένα αναπτυσσόμενο κόνικλο δόση περίπου 0,05 ml. Όταν πρόκειται για τόσο μικρές ποσότητες προϊόντος, η πιθανότητα υπερδοσολογίας είναι μεγάλη.

Κατόπιν της αξιολόγησης των προαναφερθέντων δεδομένων και των σοβαρών ανησυχιών που εκφράστηκαν εκ μέρους της CVMP σχετικά με τη χρήση του προϊόντος στους κόνικλους ως ζώα στόχους, οι ΚΑΚ συμφώνησαν να αποσύρουν από τις πληροφορίες προϊόντος όλες τις αναφορές σε κόνικλους.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Πολυάριθμες μελέτες κατέδειξαν ότι η χορήγηση 10 mg τιλμικοσίνης ανά κιλό σωματικού βάρους σε βοοειδή και πρόβατα είναι αποτελεσματική έναντι νόσων του αναπνευστικού συστήματος οφειλόμενων στα βακτήρια *M. haemolytica* και *P. multocida*.

Καθώς οι τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) για το βακτήριο *M. haemolytica* παρουσίασαν αυξητική τάση κατά την τελευταία δεκαετία, τα δεδομένα της MIC₉₀ από στελέχη που απομονώθηκαν πρόσφατα στην Ευρώπη πρέπει να περιληφθούν στην παράγραφο της ΠΧΠ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.

Τα διαθέσιμα δεδομένα κατέδειξαν ότι στην προτεινόμενη δόση των 10 mg τιλμικοσίνης ανά κιλό σωματικού βάρους η τιλμικοσίνη είναι αποτελεσματική έναντι της μεσοδακτύλιας νεκροβακίλλωσης σε βοοειδή και έναντι της ποδοδερματίτιδας στα πρόβατα.

Μελέτες κατέδειξαν ότι η τιλμικοσίνη στη δόση των 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους είναι αποτελεσματική έναντι της οξείας μαστίτιδας των προβάτων που οφείλεται στα βακτήρια *Staphylococcus aureus* και *Mycoplasma agalactiae*, αν και δεν τεκμηριώθηκε καμία βακτηριολογική ίαση. Η έλλειψη τεκμηρίωσης της βακτηριολογικής ίασης στην κλινική μελέτη πρέπει να αναγράφεται στην παράγραφο της ΠΧΠ 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος στόχο.

Κατόπιν των σοβαρών ανησυχιών που εκφράστηκαν εκ μέρους της CVMP σε σχέση με τη χρήση του προϊόντος στους κονίκλους, καθώς και για την ένδειξη ως «ενισχυτικό του ελέγχου των εξάρσεων της ενζωτικής αποβολής στις προβατίνες, η οποία προκαλείται από το βακτήριο *Chlamydia psittaci*», οι ΚΑΚ συμφώνησαν να αποσύρουν από τις πληροφορίες του προϊόντος όλες τις αναφορές στους κονίκλους και στις ενζωτικές αποβολές των προβάτων.

Όσον αφορά τους χρόνους αναμονής στα βοοειδή και στα πρόβατα, ενδέχεται να προκύψουν ανησυχίες ως προς το ό,τι όταν το προϊόν χορηγείται σε ζώο κατά τη διάρκεια της ξηράς περιόδου, τα κατάλοιπά του μπορεί να συνεχίσουν να υπάρχουν στο γάλα για αρκετές μέρες μετά τον τοκετό. Ως εκ τούτου, στην παράγραφο της ΠΧΠ 4.11 Χρόνος (οι) αναμονής, πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες προειδοποιητικές φράσεις: (i) «Εάν το προϊόν χορηγείται σε αγελάδες κατά τη διάρκεια της ξηράς περιόδου (σύμφωνα με την παράγραφο 4.7 της ΠΧΠ), το γάλα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για κατανάλωση από τον άνθρωπο έως 36 ημέρες μετά τον τοκετό» και (ii) «Εάν το προϊόν χορηγείται σε προβατίνες κατά τη διάρκεια της ξηράς περιόδου (σύμφωνα με την παράγραφο 4.7 της ΠΧΠ), το γάλα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για κατανάλωση από τον άνθρωπο έως 18 ημέρες μετά τον τοκετό».

Η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου του προϊόντος για χρήση σε βοοειδή και πρόβατα κρίθηκε θετική, υπό την επιφύλαξη της προσθήκης των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος (βλ. παράρτημα III).

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι:

- η CVMP έκρινε ότι ο σκοπός της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης,
- η CVMP εξέτασε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκε από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας και έλαβε υπόψη το σύνολο των υποβληθέντων δεδομένων,

η CVMP εισηγήθηκε για το Micotil 300 Injectie και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. παράρτημα I) την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml περιέχει:

Δραστικό συστατικό:

Τιλμικοσίνη 300 mg

Βλ. τον πλήρη κατάλογο εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαφανές διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Είδη ζώων

Βοοειδή και πρόβατα

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Βοοειδή

Θεραπεία αναπνευστικής νόσου των βοοειδών που σχετίζεται με αιμολυτική *Mannheimia* (*Mannheimia haemolytica*) και Παστερέλλωση (*Pasteurella multocida*).

Θεραπεία της μεσοδακτυλικής νεκροβακίλλωσης (interdigital necrobacillosis).

Πρόβατα

Θεραπεία λοιμώξεων αναπνευστικής οδού που προκαλούνται από αιμολυτική *Mannheimia* (*Mannheimia haemolytica*) και Παστερέλλωση (*Pasteurella multocida*).

Θεραπεία ποδοδερματίτιδας στα πρόβατα που προκαλείται από *Dichelobacter nodosus* και *Fusobacterium necrophorum*.

Θεραπεία οξείας μαστίτιδας στα πρόβατα που προκαλείται από τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (*Staphylococcus aureus*) και το μυκόπλασμα της αγαλαξίας (*Mycoplasma agalactiae*).

4.3 Αντενδείξεις

Να μην χορηγείται ενδοφλεβίως.

Να μην χορηγείται ενδομυϊκώς.

Να μην χορηγείται σε αμνούς βάρους κάτω των 15 kg.

Να μην χορηγείται σε πρωτεύοντα θηλαστικά

Να μην χορηγείται σε χοίρους.

Να μην χορηγείται σε άλογα και όνους.

Να μην χορηγείται σε αίγες.

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου

Πρόβατα

Οι κλινικές δοκιμές δεν κατέδειξαν βακτηριολογική θεραπεία στα πρόβατα με οξεία μαστίτιδα που προκαλείται από τον *χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο* (*Staphylococcus aureus*) και το *μυκόπλασμα της αγалаξίας* (*Mycoplasma agalactiae*).

Να μην χορηγείται σε αμνούς βάρους κάτω των 15 kg εφόσον υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας λόγω υπερδοσολογίας.

Η ακριβής ζύγιση των αμνών είναι σημαντική για την αποφυγή υπερδοσολογίας. Η χρήση σύριγγας 2 ml ή μικρότερης θα διευκολύνει την ακριβή δοσολογία.

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες, εθνικές και τοπικές αντιμικροβιακές πολιτικές κατά τη χρήση του προϊόντος.

Για την αποφυγή αυτοένεσης, μην χρησιμοποιείτε συσκευή αυτόματης ένεσης.

Όποτε είναι δυνατό, πριν από τη χρήση του προϊόντος πρέπει να προηγείται δοκιμή ευαισθησίας.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Προειδοποιήσεις ασφαλείας για τον χειριστή:

Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΤΙΑΜΙΚΟΣΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ – ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΙΣΤΕ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΑΚΟΥΣΙΑΣ ΑΥΤΟΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΤΗΡΕΙΤΕ ΑΚΡΙΒΩΣ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΟΔΗΓΙΕΣ

- Το προϊόν αυτό θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από χειρουργό-κτηνίατρο.
- Ποτέ μην μεταφέρετε σύριγγα γεμάτη με «ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)» όταν η βελόνα είναι προσαρτημένη. Η βελόνα θα πρέπει να είναι συνδεδεμένη στη σύριγγα μόνον κατά την πλήρωση της σύριγγας ή τη χορήγηση της ένεσης. Φυλάσσετε πάντοτε τη σύριγγα και τη βελόνα ξεχωριστά.
- Μην χρησιμοποιείτε συσκευή αυτόματης ένεσης.
- Βεβαιωθείτε ότι τα ζώα είναι επαρκώς ακινητοποιημένα, συμπεριλαμβανομένων όσων που βρίσκονται κοντά σας.
- Μην χρησιμοποιείτε μόνοι σας το «ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)».
- Σε περίπτωση που κατά λάθος κάνετε αυτοένεση, ΝΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΕΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΟΗΘΕΙΑ και να επιδείξετε το φιαλίδιο ή το φύλλο οδηγιών χρήσεως. Εφαρμόστε ένα κρύο επίθεμα (όχι πάγο απευθείας) στο σημείο της ένεσης.

Πρόσθετες προειδοποιήσεις ασφαλείας για τον χειριστή:

- Αποφεύγετε την επαφή με τα μάτια και το δέρμα. Ξεπλύνετε αμέσως με νερό τυχόν πιτσιλιές από το δέρμα και τα μάτια.
- Μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση σε επαφή με το δέρμα. Να πλύνετε τα χέρια σας μετά από τον χειρισμό του προϊόντος.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ

Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΤΙΛΜΙΚΟΣΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΕΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΤΕΙ ΜΕ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ.

Το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ο στόχος της τοξικότητας, η οποία μπορεί να οφείλεται σε αποκλεισμό διαύλων ιόντων ασβεστίου. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας χορήγησης γλωριούχου ασβεστίου μόνο εφόσον υπάρχει θετική επιβεβαίωση από την έκθεση στην τιλμικοσίνη.

Σε μελέτες που έγιναν σε σκύλους, η τιλμικοσίνη προκάλεσε αρνητική ινότροπη δράση με επακόλουθη ταχυκαρδία και μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και της σφυγμικής αρτηριακής πίεσης.

ΜΗΝ ΧΟΡΗΓΕΙΤΕ ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ Ή Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΥΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΠΩΣ ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗ.

Η θνησιμότητα των χοίρων που οφείλεται στην τιλμικοσίνη ενισχύεται από την αδρεναλίνη.

Η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση γλωριούχου ασβεστίου σε σκύλους κατέδειξε θετική δράση στην ινότροπη κατάσταση της αριστερής κοιλίας και ορισμένες βελτιώσεις στη φλεβική πίεση και στην ταχυκαρδία.

Τα προκλινικά δεδομένα και μια μεμονωμένη κλινική αναφορά υποδεικνύουν ότι η έγχυση γλωριούχου ασβεστίου μπορεί να βοηθήσει στην αναστροφή των αποτελεσμάτων σε ό,τι αφορά τις μεταβολές στη φλεβική πίεση και στον καρδιακό ρυθμό που προκαλούνται από τη χορήγηση τιλμικοσίνης στον άνθρωπο.

Θα πρέπει επίσης να εξεταστεί και το ενδεχόμενο χορήγησης δοβουταμίνης λόγω της θετικής ινότροπης δράσης της, αν και δεν επηρεάζει την ταχυκαρδία.

Καθώς η τιλμικοσίνη παραμένει στους ιστούς για αρκετές ημέρες, το καρδιαγγειακό σύστημα θα πρέπει να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση και να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία.

Συνιστάται στους θεράποντες ιατρούς ασθενών που έχουν εκτεθεί στην ουσία αυτή να επικοινωνούν με την Εθνική Υπηρεσία Πληροφοριών Δηλητηριάσεων για την κλινική αντιμετώπιση της κατάστασης στον παρακάτω αριθμό: ... **αναγράψτε εδώ τον αριθμό του κέντρου για τη χώρα (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)**

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστεί ένα μαλακό, διάχυτο οίδημα στο σημείο της ένεσης, ωστόσο, εξαφανίζεται μέσα σε πέντε έως οκτώ ημέρες. Σε σπάνιες περιπτώσεις τα ζώα ξαπλώνουν, παρουσιάζουν έλλειψη συντονισμού και σπασμούς.

Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα κρούσματα βοοειδών μετά από μία ενδοφλέβια δόση των 5 mg/kg σωματικού βάρους και μετά από υποδόρια ένεση δόσεων των 150 mg/kg σωματικού βάρους σε διαστήματα 72 ωρών. Στους χοίρους, η ενδομυϊκή ένεση των 20 mg/kg σωματικού βάρους προκάλεσε θανάτους. Τα πρόβατα απεβίωσαν μετά από μία ενδοφλέβια ένεση των 7,5 mg/kg σωματικού βάρους.

4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αποδειχθεί κατά τη διάρκεια της κύησης.

Χρησιμοποιήστε το προϊόν μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ενδέχεται να παρατηρηθούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ μακρολιδίων και ιονοφόρων σε ορισμένα είδη.

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Μόνο για υποδόρια ένεση.

Χρησιμοποιείτε 10 mg τιλμικοσίνης ανά kg σωματικού βάρους (αντιστοιχεί σε 1 ml «ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)» ανά 30 kg σωματικού βάρους).

Βοοειδή:

Τρόπος χορήγησης:

Αναρροφήστε την απαιτούμενη δόση από το φιαλίδιο και αφαιρέστε τη σύριγγα από τη βελόνα, αφήνοντας τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο. Αν πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία μια ομάδα ζώων, αφήστε τη βελόνα στο φιαλίδιο για να αφαιρέσετε τις μεταγενέστερες δόσεις. Ακίνητοποιήστε το ζώο και εισάγετε υποδόρια μία άλλη βελόνα στο σημείο της ένεσης. Συνιστάται η ένεση να γίνεται σε μια πτυχή του δέρματος πάνω από την πλάγια θωρακική κοιλότητα και πίσω από τον ώμο. Συνδέστε τη σύριγγα με τη βελόνα και πραγματοποιήστε την ένεση στη βάση της δερματικής πτυχής. Μην ενίετε όγκο άνω των 20 ml ανά σημείο ένεσης.

Πρόβατα:

Τρόπος χορήγησης:

Η ακριβής ζύγιση των αμνών είναι σημαντική για την αποφυγή υπερδοσολογίας. Η χρήση σύριγγας 2 ml ή μικρότερης βελτιώνει την ακριβή δοσολογία.

Αναρροφήστε την απαιτούμενη δόση από το φιαλίδιο και αφαιρέστε τη σύριγγα από τη βελόνα, αφήνοντας τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο. Ακίνητοποιήστε το πρόβατο ενώ βρίσκεστε πάνω από το ζώο και εισάγετε υποδόρια μία άλλη βελόνα στο σημείο της ένεσης. Συνιστάται η ένεση να γίνεται σε μια πτυχή του δέρματος πάνω από την πλάγια θωρακική κοιλότητα και πίσω από τον ώμο. Συνδέστε τη σύριγγα με τη βελόνα και πραγματοποιήστε την ένεση στη βάση της δερματικής πτυχής. Μην ενίετε όγκο άνω των 2 ml ανά σημείο ένεσης.

Αν δεν σημειωθεί βελτίωση μέσα σε 48 ώρες, πρέπει να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

Αποφεύγετε την εισροή μολυσματικών ουσιών στο φιαλίδιο κατά τη χρήση. Το φιαλίδιο πρέπει να ελέγχεται οπτικά για τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη ή/και μη φυσιολογική εμφάνιση. Σε περίπτωση που ισχύει κάτι από τα δύο, απορρίψτε το φιαλίδιο.

1. 4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν είναι απαραίτητα

2.

Στα βοοειδή υποδόριες ενέσεις των 10, 30 και 50 mg/kg σωματικού βάρους, επαναλαμβανόμενες τρεις φορές με διάστημα 72 ωρών, δεν ήταν θανατηφόρες. Αναπτύχθηκε οίδημα στο σημείο της ένεσης, όπως αναμενόταν. Η μοναδική βλάβη που παρατηρήθηκε στην αυτοψία ήταν η νέκρωση του μυοκαρδίου στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με 50 mg/kg σωματικού βάρους.

Δόσεις των 150 mg/kg σωματικού βάρους που χορηγήθηκαν υποδόρια με διάστημα 72 ωρών ήταν θανατηφόρες. Παρατηρήθηκε οίδημα στο σημείο της ένεσης και στην αυτοψία η μόνη βλάβη που διαπιστώθηκε ήταν μια ελαφρά νέκρωση του μυοκαρδίου. Άλλα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν ήταν: δυσκολία στην κίνηση, μειωμένη όρεξη και ταχυκαρδία.

Στα πρόβατα οι μονές ενέσιμες δόσεις (περίπου 30 mg/kg σωματικού βάρους) μπορεί να προκαλέσουν ελαφρά αύξηση του ρυθμού αναπνοής. Οι μεγαλύτερες δόσεις (150 mg/kg σωματικού βάρους) προκάλεσαν αταξία, λήθαργο και πτώση της κεφαλής.

Σημειώθηκαν θανατηφόρα κρούσματα μετά από μία ενδοφλέβια ένεση 5 mg/kg σωματικού βάρους σε βοοειδή και 7,5 mg/kg σωματικού βάρους σε πρόβατα.

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Βοοειδή:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 70 ημέρες

Γάλα: 36 ημέρες

Αν το προϊόν χορηγηθεί σε αγελάδες κατά την ξηρή περίοδο ή σε έγκυες δαμαλίδες (σύμφωνα με την παράγραφο 4.7 παραπάνω), το γάλα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για ανθρώπινη κατανάλωση αν δεν παρέλθουν 36 μέρες από τον τοκετό.

Πρόβατα:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 42 ημέρες

Γάλα: 18 ημέρες

Αν το προϊόν χορηγηθεί σε προβατίνες κατά την ξηρή περίοδο ή σε έγκυες προβατίνες (σύμφωνα με την παράγραφο 4.7 παραπάνω), το γάλα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για ανθρώπινη κατανάλωση αν δεν παρέλθουν 18 μέρες από τον τοκετό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντιβακτηριδιακά για συστηματική χρήση, μακρολίδια.

κωδικός ATCvet: QJ01FA91

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η τιλμικοσίνη είναι ένα κυρίως βακτηριοκτόνο ημισυνθετικό αντιβιοτικό της ομάδος των μακρολιδίων. Πιστεύεται ότι επηρεάζει την πρωτεϊνική σύνθεση. Έχει βακτηριοστατική δράση, όμως σε υψηλότερες συγκεντρώσεις δρα ως βακτηριοκτόνο. Αυτή η αντιβακτηριακή δράση στοχεύει κυρίως στους θετικούς κατά Gram μικροοργανισμούς με δράση ενάντια σε μερικούς αρνητικούς κατά Gram μικροοργανισμούς καθώς και στο μυκόπλασμα βόειας και πρόβειας προέλευσης. Συγκεκριμένα, η δράση της έχει αποδειχθεί ενάντια στους ακόλουθους μικροοργανισμούς:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* και *Mycoplasma* βόειας και πρόβειας προέλευσης.

Ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση μετρηθείσα σε πρόσφατα (2009-2012) απομονωμένα Ευρωπαϊκά στελέχη, προερχόμενα από αναπνευστική νόσο των βοοειδών.

Βακτήρια spp	Εύρος MIC (μg/ml)	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)
<i>P. multocida</i>	0,5- > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 - 64	8	16

Το Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI) έχει ορίσει τα ερμηνευτικά κριτήρια για την τιλμικοσίνη ενάντια στο *M. haemolytica* βόειας προέλευσης και ιδιαίτερα για την αναπνευστική νόσο των βοοειδών ως εξής: ≤ 8μg/ml = ευαίσθητο, 16 μg/ml = ενδιάμεσο και ≥ 32 μg/ml = ανθεκτικό. Το CLSI επί του παρόντος δεν έχει ερμηνευτικά κριτήρια για το *P. multocida* βόειας προέλευσης, όμως έχει ερμηνευτικά κριτήρια για το *P. multocida* χοίρειας προέλευσης και ιδιαίτερα για την αναπνευστική νόσο των χοίρων που είναι: ≤ 16 μg/ml = ευαίσθητο και ≥ 32 μg/ml = ανθεκτικό.

Επιστημονικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι τα μακρολίδια δρουν συνεργικά με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Τα μακρολίδια φαίνεται να ενισχύουν την καταστροφή των βακτηρίων από τα φαγοκύτταρα.

Μετά την από του στόματος ή παρεντερική χορήγηση της τιλμικοσίνης, το κύριο όργανο-στόχος για τοξικότητα είναι η καρδιά. Οι κύριες επιδράσεις στην καρδιά είναι ο αυξημένος καρδιακός ρυθμός (ταχυκαρδία) και η μειωμένη συσταλτικότητα (αρνητική ινότροπος δράση). Η καρδιαγγειακή τοξικότητα μπορεί να οφείλεται σε αποκλεισμό διαύλων ιόντων ασβεστίου.

Στους σκύλους, η θεραπεία με CaCl_2 κατέδειξε θετική δράση στην ινότροπη κατάσταση της αριστερής κοιλίας μετά τη χορήγηση τιλμικοσίνης και ορισμένες μεταβολές στη φλεβική πίεση και στον καρδιακό ρυθμό.

Η δοβουταμίνη αντισταθμίζει μερικώς την αρνητική ινότροπη δράση που προκαλείται από την τιλμικοσίνη στους σκύλους. Οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές όπως η προπρανολόλη επιδείνωσαν την αρνητική ινότροπο δράση της τιλμικοσίνης στους σκύλους.

Στους χοίρους, η ενδομυϊκή ένεση των 10 mg τιλμικοσίνης/kg σωματικού βάρους προκάλεσε αύξηση του ρυθμού αναπνοής, έμετο και σπασμούς, η δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους ήταν θανατηφόρα για τους 3 στους 4 χοίρους και η δόση των 30 mg/kg σωματικού βάρους προκάλεσε το θάνατο και των 4 χοίρων που εξετάστηκαν. Η ενδοφλέβια ένεση 4,5 έως 5,6 mg τιλμικοσίνης/kg σωματικού βάρους με επακόλουθη ενδοφλέβια ένεση 1 ml επινεφρίνης (1/1000) 2 έως 6 φορές είχε ως αποτέλεσμα το θάνατο και των 6 χοίρων στους οποίους εφαρμόστηκε η ένεση. Οι χοίροι στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβια 4,5 έως 5,6 mg τιλμικοσίνης/kg σωματικού βάρους χωρίς επινεφρίνη επιβίωσαν όλοι. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση επινεφρίνης αντενδείκνυται.

Έχει παρατηρηθεί διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ τιλμικοσίνης και άλλων μακρολιδίων και λινκομυκίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Απορρόφηση: Έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι, όταν χορηγείται κατά τις συνιστώμενες δόσεις σε μόσχους και πρόβατα μέσω ενδοφλέβιας ένεσης πάνω από τον θώρακα πλαγιοπίσθια, οι κύριες παράμετροι είναι:

	Ρυθμός δόσης	Tmax	Cmax
Βοοειδή:			
Μόσχοι νεογνά	10 mg/kg σωματικού βάρους	1 ώρα	1,55 µg/ml
Βοοειδή πάχυνσης	10 mg/kg σωματικού βάρους	1 ώρα	0,97 µg/ml
Πρόβατα			
Ζώα 40 kg	10 mg/kg σωματικού βάρους	8 ώρες	0,44 µg/ml
Ζώα 28-50 kg	10 mg/kg σωματικού βάρους	8 ώρες	1,18 µg/ml

Κατανομή: Μετά την υποδόρια ένεση, η τιλμικοσίνη κατανέμεται σ' όλο το σώμα, αλλά ειδικώς υψηλά επίπεδα ανευρίσκονται στους πνεύμονες.

Βιομετασχηματισμός: Διάφοροι μεταβολίτες σχηματίζονται, ο κυρίαρχος των οποίων καθορίστηκε ως T1 (N-demethyl tilmicosin). Όμως το μεγαλύτερο μέρος της τιλμικοσίνης αποβάλλεται αναλλοίωτο.

Αποβολή: Μετά από υποδόρια ένεση η τιλμικοσίνη αποβάλλεται κυρίως δια της χολής με τα κόπρανα, αλλά μικρή ποσότητα αποβάλλεται με τα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής μετά από υποδόρια ένεση στα βοοειδή είναι 2-3 ημέρες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προπυλενογλυκόλη
Φωσφορικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης:
2 έτη
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 28 ημέρες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε προστατευμένο από την έκθεση στον ήλιο.

6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Γυάλινα πορτοκαλί φιαλίδια των 25 ml, 50 ml, 100 ml ή 250 ml (Τύπου I ή Τύπου II) σφραγισμένα με ελαστικό πώμα και επισφράγιση αλουμινίου. Κάθε φιαλίδιο συσκευάζεται σε κουτί από χαρτόνι.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να απορρίπτεται μέσω των λυμάτων ή του αποχετευτικού δικτύου.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΠΩΛΗΣΗΣ, ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ/Η ΧΡΗΣΗΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινο κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Τιλμικοσίνη 300 mg/ml

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

4. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

25 ml

50 ml

100 ml

250 ml

5. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)

Βοοειδή και πρόβατα

6. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Βοοειδή

Θεραπεία αναπνευστικής νόσου των βοοειδών που σχετίζεται με αιμολυτική *Mannheimia* (*Mannheimia haemolytica*) και Παστερέλλωση (*Pasteurella multocida*).

Θεραπεία της μεσοδακτυλικής νεκροβακίλλωσης (interdigital necrobacillosis).

Πρόβατα

Θεραπεία λοιμώξεων αναπνευστικής οδού που προκαλούνται από αιμολυτική *Mannheimia* (*Mannheimia haemolytica*) και Παστερέλλωση (*Pasteurella multocida*).

Θεραπεία ποδοδερματίτιδας στα πρόβατα που προκαλείται από *Dichelobacter nodosus* και *Fusobacterium necrophorum*.

Θεραπεία οξείας μαστίτιδας στα πρόβατα που προκαλείται από τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (*Staphylococcus aureus*) και το μυκόπλασμα της αγαλαξίας (*Mycoplasma agalactiae*).

7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΕΝΕΣΗ.

Διαβάστε την αναδιπλούμενη ετικέτα ή το φύλλο οδηγιών χρήσεως πριν από τη χρήση.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες, εθνικές και τοπικές αντιμικροβιακές πολιτικές κατά τη χρήση του προϊόντος.

Για την αποφυγή αυτοένεσης, μην χρησιμοποιείτε συσκευή αυτόματης ένεσης.

Πριν από τη χρήση του προϊόντος πρέπει να προηγείται δοκιμή ευαισθησίας.

Αποφεύγετε την εισροή μολυσματικών ουσιών στο φιαλίδιο κατά τη χρήση. Το φιαλίδιο πρέπει να ελέγχεται οπτικά για τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη ή/και μη φυσιολογική εμφάνιση. Σε περίπτωση που ισχύει κάτι από τα δύο, απορρίψτε το φιαλίδιο.

Χρησιμοποιείτε 10 mg τιλμικοσίνης ανά kg σωματικού βάρους (αντιστοιχεί σε 1 ml «ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)» ανά 30 kg σωματικού βάρους).

Να μην χορηγείται θεραπεία σε αμνούς βάρους κάτω των 15 kg εφόσον υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας λόγω υπερδοσολογίας.

Η ακριβής ζύγιση των αμνών είναι σημαντική για την αποφυγή υπερδοσολογίας. Η χρήση σύριγγας 2 ml ή μικρότερης βελτιώνει την ακριβή δοσολογία.

Αν δεν σημειωθεί βελτίωση μέσα σε 48 ώρες, πρέπει να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Βοοειδή:

Κρέας και εδώδιμο ιστοί: 70 ημέρες

Γάλα: 36 ημέρες

Πρόβατα:

Κρέας και εδώδιμο ιστοί: 42 ημέρες

Γάλα: 18 ημέρες

9. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να μην χορηγείται ενδοφλεβίως. Η ενδοφλέβια ένεση σε βοοειδή και πρόβατα είναι θανατηφόρα.

Να μην χορηγείται ενδομυϊκώς.

Να μην χορηγείται σε αμνούς βάρους κάτω των 15 kg.

Να μην χορηγείται σε άλογα, όνους, χοίρους, αίγες ή πρωτεύοντα θηλαστικά. Η ένεση του προϊόντος σε αίγες και χοίρους είναι θανατηφόρα.

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Προειδοποιήσεις ασφαλείας για τον χειριστή

Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΤΙΛΜΙΚΟΣΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ – ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΙΣΤΕ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΑΚΟΥΣΙΑΣ ΑΥΤΟΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΤΗΡΕΙΤΕ ΑΚΡΙΒΩΣ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΟΔΗΓΙΕΣ

- Το προϊόν αυτό θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από χειρουργό-κτηνίατρο.
- Ποτέ μην μεταφέρετε σύριγγα γεμάτη με «ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)» όταν η βελόνα είναι προσαρτημένη. Η βελόνα θα πρέπει να είναι συνδεδεμένη στη σύριγγα μόνον κατά την πλήρωση της σύριγγας ή τη χορήγηση της ένεσης. Φυλάσσετε πάντοτε τη σύριγγα και τη βελόνα ξεχωριστά.
- Μην χρησιμοποιείτε συσκευή αυτόματης ένεσης.
- Βεβαιωθείτε ότι τα ζώα είναι επαρκώς ακινητοποιημένα, συμπεριλαμβανομένων όσων που βρίσκονται κοντά σας.
- Μην χρησιμοποιείτε μόνοι σας το «ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)».

- Σε περίπτωση που κατά λάθος κάνετε αυτοένεση **ΝΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΕΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΟΗΘΕΙΑ** και επιδείξτε το φιαλίδιο ή το φύλλο οδηγιών χρήσεως. Εφαρμόστε ένα κρύο επίθεμα (όχι πάγο απευθείας) στο σημείο της ένεσης.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ: για λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην εσωτερική επισήμανση ή στο φύλλο οδηγιών χρήσεως.

Πρόσθετες προειδοποιήσεις ασφαλείας για τον χειριστή:

- Αποφεύγετε την επαφή με τα μάτια και το δέρμα. Ξεπλύνετε αμέσως με νερό τυχόν πιτσιλιές από το δέρμα και τα μάτια.
- Μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση σε επαφή με το δέρμα. Να πλύνετε τα χέρια σας μετά από τον χειρισμό του προϊόντος.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το άνοιγμα, να χρησιμοποιηθεί εντός 28 ημερών.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Φυλάσσετε προστατευμένο από την έκθεση στον ήλιο.

12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΪΟΝ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΙΣΧΥΟΥΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ, αν υπάρχουν

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση.
Να διατίθεται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

14. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

15. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

16. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

17. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Γυάλινο φιαλίδιο – ετικέτα βάσης φιαλιδίου (τα στοιχεία στην αναδιπλούμενη ετικέτα είναι ίδια με αυτά στο φύλλο οδηγιών χρήσεως)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Τιλμικοσίνη 300 mg/ml

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

4. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)

Βοοειδή και πρόβατα

6. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Βοοειδή

Θεραπεία αναπνευστικής νόσου των βοοειδών που σχετίζεται με αιμολυτική *Mannheimia* (*Mannheimia haemolytica*) και Παστερέλλωση (*Pasteurella multocida*).

Θεραπεία της μεσοδακτυλικής νεκροβακίλλωσης (interdigital necrobacillosis).

Πρόβατα

Θεραπεία λοιμώξεων αναπνευστικής οδού που προκαλούνται από αιμολυτική *Mannheimia* (*Mannheimia haemolytica*) και Παστερέλλωση (*Pasteurella multocida*).

Θεραπεία ποδοδερματίτιδας στα πρόβατα που προκαλείται από *Dichelobacter nodosus* και *Fusobacterium necrophorum*.

Θεραπεία οξείας μαστίτιδας στα πρόβατα που προκαλείται από τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (*Staphylococcus aureus*) και το μυκόπλασμα της αγαλαξίας (*Mycoplasma agalactiae*).

7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΕΝΕΣΗ.

Διαβάστε την αναδιπλούμενη ετικέτα ή το φύλλο οδηγιών χρήσεως πριν από τη χρήση.

8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Για λεπτομέρειες ανατρέξτε στην αναδιπλούμενη ετικέτα ή στο φύλλο οδηγιών χρήσεως.

9. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Προειδοποιήσεις ασφαλείας για τον χειριστή

Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΤΙΑΜΙΚΟΣΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ – ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΙΣΤΕ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΑΚΟΥΣΙΑΣ ΑΥΤΟΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΤΗΡΕΙΤΕ ΑΚΡΙΒΩΣ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΟΔΗΓΙΕΣ

- Το προϊόν αυτό θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από χειρουργό-κτηνίατρο.
- Ποτέ μην μεταφέρετε σύριγγα γεμάτη με «ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)» όταν η βελόνα είναι προσαρτημένη. Η βελόνα θα πρέπει να είναι συνδεδεμένη στη σύριγγα μόνον κατά την πλήρωση της σύριγγας ή τη χορήγηση της ένεσης. Φυλάσσετε πάντοτε τη σύριγγα και τη βελόνα ξεχωριστά.
- Μην χρησιμοποιείτε συσκευή αυτόματης ένεσης.
- Βεβαιωθείτε ότι τα ζώα είναι επαρκώς ακινητοποιημένα, συμπεριλαμβανομένων όσων που βρίσκονται κοντά σας.
- Μην χρησιμοποιείτε μόνοι σας το «ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)».
- Σε περίπτωση που κατά λάθος κάνετε αυτοένεση **ΝΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΕΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΟΗΘΕΙΑ** και επιδείξτε το φιαλίδιο ή το φύλλο οδηγιών χρήσεως. Εφαρμόστε ένα κρύο επίθεμα (όχι πάγο απευθείας) στο σημείο της ένεσης.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ: για λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην εσωτερική επισήμανση ή στο φύλλο οδηγιών χρήσεως.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα, να χρησιμοποιηθεί εντός 28 ημερών.

Ημερομηνία απόρριψης.....

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Φυλάσσετε προστατευμένο από την έκθεση στον ήλιο.

12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΙΟΝ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΙΣΧΥΟΥΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ, αν υπάρχουν

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση.

Να διατίθεται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

14. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

15. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

16. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

17. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΓΙΑ:

Όνομασία προϊόντος (Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)

1. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΕΟΧ, ΕΦΟΣΟΝ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

Παραγωγός υπεύθυνος για την απελευθέρωση των παρτίδων:

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ(Α) ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ(Α) ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Τιλμικοσίνη 300 mg/ml

4. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Βοοειδή

Θεραπεία αναπνευστικής νόσου των βοοειδών που σχετίζεται με αιμολυτική *Mannheimia* (*Mannheimia haemolytica*) και Παστερέλλωση (*Pasteurella multocida*).

Θεραπεία της μεσοδακτυλικής νεκροβακίλλωσης (interdigital necrobacillosis).

Πρόβατα

Θεραπεία λοιμώξεων αναπνευστικής οδού που προκαλούνται από αιμολυτική *Mannheimia* (*Mannheimia haemolytica*) και Παστερέλλωση (*Pasteurella multocida*).

Θεραπεία ποδοδερματίτιδας στα πρόβατα που προκαλείται από *Dichelobacter nodosus* και *Fusobacterium necrophorum*.

Θεραπεία οξείας μαστίτιδας στα πρόβατα που προκαλείται από τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (*Staphylococcus aureus*) και το μυκόπλασμα της αγαλαξίας (*Mycoplasma agalactiae*).

5. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Να μην χορηγείται ενδοφλεβίως.

Να μην χορηγείται ενδομυϊκώς.

Να μην χορηγείται σε αμνούς βάρους κάτω των 15 kg.

Να μην χορηγείται σε πρωτεύοντα θηλαστικά

Να μην χορηγείται σε χοίρους.

Να μην χορηγείται σε άλογα και όνους.

Να μην χορηγείται σε αίγες.

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστεί ένα μαλακό, διάχυτο οίδημα στο σημείο της ένεσης, ωστόσο, εξαφανίζεται μέσα σε πέντε έως οκτώ ημέρες. Σε σπάνιες περιπτώσεις τα ζώα ξαπλώνουν, παρουσιάζουν έλλειψη συντονισμού και σπασμούς.

Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα κρούσματα βοοειδών μετά από μία ενδοφλέβια δόση των 5 mg/kg σωματικού βάρους και μετά από υποδόρια ένεση δόσεων των 150 mg/kg σωματικού βάρους σε διαστήματα 72 ωρών. Στους χοίρους, η ενδομυϊκή ένεση των 20 mg/kg σωματικού βάρους προκάλεσε θανάτους. Τα πρόβατα απεβίωσαν μετά από μία ενδοφλέβια ένεση των 7,5 mg/kg σωματικού βάρους.

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σοβαρή ή άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε σχετικά τον κτηνίατρό σας.

7. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Βοοειδή και πρόβατα.

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΕΝΕΣΗ.

Χρησιμοποιείτε 10 mg τιλμικοσίνης ανά kg σωματικού βάρους (αντιστοιχεί σε 1 ml «ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)» ανά 30 kg σωματικού βάρους).

Βοοειδή:

Τρόπος χορήγησης:

Αναρροφήστε την απαιτούμενη δόση από το φιαλίδιο και αφαιρέστε τη σύριγγα από τη βελόνα, αφήνοντας τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο. Αν πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία μια ομάδα ζώων, αφήστε τη βελόνα στο φιαλίδιο για να αφαιρέσετε τις μεταγενέστερες δόσεις. Ακίνητοποιήστε το ζώο και εισάγετε υποδόρια μία άλλη βελόνα στο σημείο της ένεσης. Συνιστάται η ένεση να γίνεται σε μια πτυχή του δέρματος πάνω από τον πλευρικό κλωβό και πίσω από τον ώμο. Συνδέστε τη σύριγγα με τη βελόνα και πραγματοποιήστε την ένεση στη βάση της δερματικής πτυχής. Μην ενίετε όγκο άνω των 20 ml ανά σημείο ένεσης.

Πρόβατα:

Τρόπος χορήγησης:

Η ακριβής ζύγιση των αμνών είναι σημαντική για την αποφυγή υπερδοσολογίας. Η χρήση σύριγγας 2 ml ή μικρότερης βελτιώνει την ακριβή δοσολογία.

Αναρροφήστε την απαιτούμενη δόση από το φιαλίδιο και αφαιρέστε τη σύριγγα από τη βελόνα, αφήνοντας τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο. Ακίνητοποιήστε το πρόβατο ενώ βρίσκεστε πάνω από το ζώο και εισάγετε υποδόρια μία άλλη βελόνα στο σημείο της ένεσης. Συνιστάται η ένεση να γίνεται σε μια πτυχή του δέρματος πάνω από την πλάγια θωρακική κοιλότητα και πίσω από τον ώμο. Συνδέστε τη σύριγγα με τη βελόνα και πραγματοποιήστε την ένεση στη βάση της δερματικής πτυχής. Μην ενίετε όγκο άνω των 2 ml ανά σημείο ένεσης.

9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες, εθνικές και τοπικές αντιμικροβιακές πολιτικές κατά τη χρήση του προϊόντος.

Για την αποφυγή αυτοένεσης, μην χρησιμοποιείτε συσκευή αυτόματης ένεσης.

Πριν από τη χρήση του προϊόντος πρέπει να προηγείται δοκιμή ευαισθησίας.
Αν δεν σημειωθεί βελτίωση μέσα σε 48 ώρες, πρέπει να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.
Αποφεύγετε την εισροή μολυσματικών ουσιών στο φιαλίδιο κατά τη χρήση. Μην χρησιμοποιείτε το «ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)» αν παρατηρήσετε τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη ή/και μη φυσιολογική εμφάνιση.

10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Βοοειδή:

Κρέας και εδώδιμο ιστοί: 70 ημέρες

Γάλα: 36 ημέρες

Αν το προϊόν χορηγηθεί σε αγελάδες κατά την ξηρή περίοδο ή σε έγκυες δαμαλίδες, το γάλα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για ανθρώπινη κατανάλωση αν δεν παρέλθουν 36 μέρες από τον τοκετό.

Πρόβατα:

Κρέας και εδώδιμο ιστοί: 42 ημέρες

Γάλα: 18 ημέρες

Αν το προϊόν χορηγηθεί σε προβατίνες κατά την ξηρή περίοδο ή σε έγκυες προβατίνες, το γάλα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για ανθρώπινη κατανάλωση αν δεν παρέλθουν 18 μέρες από τον τοκετό.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε προστατευμένο από την έκθεση στον ήλιο.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: 28 ημέρες

Μην χρησιμοποιείτε το «ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)» αν παρατηρήσετε τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη ή/και μη φυσιολογική εμφάνιση.

12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος στόχου:

Πρόβατα

Οι κλινικές δοκιμές δεν κατέδειξαν βακτηριολογική θεραπεία στα πρόβατα με οξεία μαστίτιδα που προκαλείται από τον *χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (Staphylococcus aureus)* και το *μυκόπλασμα της αγαλαξίας (Mycoplasma agalactiae)*.

Να μην χορηγείται σε αμνούς βάρους κάτω των 15 kg εφόσον υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας λόγω υπερδοσολογίας.

Η ακριβής ζύγιση των αμνών είναι σημαντική για την αποφυγή υπερδοσολογίας. Η χρήση σύριγγας 2 ml ή μικρότερης θα διευκολύνει την ακριβή δοσολογία.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Προειδοποιήσεις ασφαλείας για τον χειριστή

Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΤΙΑΜΙΚΟΣΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΘΑΝΑΤΟΦΟΡΑ – ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΙΣΤΕ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ

**ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΑΚΟΥΣΙΑΣ ΑΥΤΟΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΤΗΡΕΙΤΕ
ΑΚΡΙΒΩΣ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΟΔΗΓΙΕΣ**

- Το προϊόν αυτό θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από χειρουργό-κτηνίατρο.
- Ποτέ μην μεταφέρετε σύριγγα γεμάτη με «*ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)*» όταν η βελόνα είναι προσαρτημένη. Η βελόνα θα πρέπει να είναι συνδεδεμένη στη σύριγγα μόνον κατά την πλήρωση της σύριγγας ή τη χορήγηση της ένεσης. Φυλάσσετε πάντοτε τη σύριγγα και τη βελόνα ξεχωριστά.
- Μην χρησιμοποιείτε συσκευή αυτόματης ένεσης.
- Βεβαιωθείτε ότι τα ζώα είναι επαρκώς ακινητοποιημένα, συμπεριλαμβανομένων όσων που βρίσκονται κοντά σας.
- Μην χρησιμοποιείτε μόνοι σας το «*ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)*».
- Σε περίπτωση που κατά λάθος κάνετε αυτοένεση **ΝΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΕΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΟΗΘΕΙΑ** και επιδείξτε το φιαλίδιο ή το φύλλο οδηγιών χρήσεως. Εφαρμόστε ένα κρύο επίθεμα (όχι πάγο απευθείας) στο σημείο της ένεσης.

Πρόσθετες προειδοποιήσεις ασφαλείας για τον χειριστή:

- Αποφεύγετε την επαφή με τα μάτια και το δέρμα. Ξεπλύνετε αμέσως με νερό τυχόν πιτσιλιές από το δέρμα και τα μάτια.
- Μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση σε επαφή με το δέρμα. Να πλύνετε τα χέρια σας μετά από τον χειρισμό του προϊόντος.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ

**Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΤΙΛΜΙΚΟΣΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΕΧΕΙ
ΣΥΣΧΕΤΙΣΤΕΙ ΜΕ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ.**

Το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ο στόχος της τοξικότητας, η οποία μπορεί να οφείλεται σε αποκλεισμό διαύλων ιόντων ασβεστίου. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας χορήγησης χλωριούχου ασβεστίου μόνο εφόσον υπάρχει θετική επιβεβαίωση από την έκθεση στην τιλμικοσίνη.

Σε μελέτες που έγιναν σε σκύλους, η τιλμικοσίνη προκάλεσε αρνητική ινότροπη δράση με επακόλουθη ταχυκαρδία και μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και της σφυγμικής αρτηριακής πίεσης.

**ΜΗΝ ΧΟΡΗΓΕΙΤΕ ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ Ή Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΥΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
ΟΠΩΣ ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗ.**

Η θνησιμότητα των χοίρων που οφείλεται στην τιλμικοσίνη ενισχύεται από την αδρεναλίνη.

Η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση χλωριούχου ασβεστίου σε σκύλους κατέδειξε θετική δράση στην ινότροπη κατάσταση της αριστερής κοιλίας και ορισμένες βελτιώσεις στη φλεβική πίεση και στην ταχυκαρδία.

Τα προκλινικά δεδομένα και μια μεμονωμένη κλινική αναφορά υποδεικνύουν ότι η έγχυση χλωριούχου ασβεστίου μπορεί να βοηθήσει στην αναστροφή των αποτελεσμάτων σε ό,τι αφορά τις μεταβολές στη φλεβική πίεση και στον καρδιακό ρυθμό που προκαλούνται από τη χορήγηση τιλμικοσίνης στον άνθρωπο.

Θα πρέπει επίσης να εξεταστεί και το ενδεχόμενο χορήγησης δοβουταμίνης λόγω της θετικής ινότροπης δράσης της, αν και δεν επηρεάζει την ταχυκαρδία.

Καθώς η τιλμικοσίνη παραμένει στους ιστούς για αρκετές ημέρες, το καρδιαγγειακό σύστημα θα πρέπει να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση και να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία.

Συνιστάται στους θεράποντες ιατρούς ασθενών που έχουν εκτεθεί στην ουσία αυτή να επικοινωνούν με την Εθνική Υπηρεσία Πληροφοριών Δηλητηριάσεων για την κλινική

αντιμετώπιση της κατάστασης στον παρακάτω αριθμό: ... **αναγράψτε εδώ τον αριθμό του κέντρου για τη χώρα (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)**

Εγκυμοσύνη:

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αποδειχθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Χρησιμοποιήστε το προϊόν μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα):

Στα βοοειδή υποδόριες ενέσεις των 10, 30 και 50 mg/kg σωματικού βάρους, επαναλαμβανόμενες τρεις φορές με διάστημα 72 ωρών, δεν ήταν θανατηφόρες. Αναπτύχθηκε οίδημα στο σημείο της ένεσης, όπως αναμενόταν. Η μοναδική βλάβη που παρατηρήθηκε στην αυτοψία ήταν η νέκρωση του μυοκαρδίου στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με 50 mg/kg σωματικού βάρους.

Δόσεις των 150 mg/kg σωματικού βάρους που χορηγήθηκαν υποδόρια με διάστημα 72 ωρών ήταν θανατηφόρες. Παρατηρήθηκε οίδημα στο σημείο της ένεσης και στην αυτοψία η μόνη βλάβη που διαπιστώθηκε ήταν μια ελαφρά νέκρωση του μυοκαρδίου. Άλλα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν ήταν: δυσκολία στην κίνηση, μειωμένη όρεξη και ταχυκαρδία.

Στα πρόβατα οι μονές ενέσιμες δόσεις (περίπου 30 mg/kg σωματικού βάρους) μπορεί να προκαλέσουν ελαφρά αύξηση του ρυθμού αναπνοής. Οι μεγαλύτερες δόσεις (150 mg/kg σωματικού βάρους) προκάλεσαν αταξία, λήθαργο και πτώση της κεφαλής.

Σημειώθηκαν θανατηφόρα κρούσματα μετά από μία ενδοφλέβια ένεση 5 mg/kg σωματικού βάρους σε βοοειδή και 7,5 mg/kg σωματικού βάρους σε πρόβατα.

Ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

13. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων. Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρό σας για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων. Τα μέτρα αυτά αποσκοπούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

14. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

15. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Το «ονομασία προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)» περιέχεται σε γυάλινα πορτοκαλί φιαλίδια των 25 ml, 50 ml, 100 ml ή 250 ml (Τύπου I ή Τύπου II), σφραγισμένα με ελαστικό πώμα και επισφράγιση αλουμινίου. Κάθε φιαλίδιο είναι συσκευασμένο μέσα σε κουτί από χαρτόνι. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.