

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТ
КЪМ РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ № 0022-2890**

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Тилмовет 300 mg/ml инжекционен разтвор за говеда и овце

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа:

Активна субстанція:

Tilmicosin 300 mg

Експииенти:

Пропилен гликол (E1520)	250 mg
-------------------------	--------

За пълния списък на ексципиентите, виж т. 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър кехлибарено-жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАНИИ

4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП

Говеда и овце.

4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

Говеда

Лечение на респираторни заболявания при говеда, свързани с *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*.

Лечение на интердигитална некробацилоза.

Овце

Лечение на инфекции на дихателните пътища, причинени от *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*.

Лечение на загиване на копитата при овцете, причинено от *Dichelobacter nodosus* и *Fusobacterium necrophorum*.

Лечение на остър мастит при овце, причинен от *Staphylococcus aureus* и *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Противопоказания

Да не се прилага интравенозно.

Да не се прилага интрамускулно.

Да не се прилага при агнета с тегло под 15 kg.

Да не се прилага при примати.

Да не се прилага при прасета.

Да не се прилага при коне и магарета.

Да не се прилага при кози.

Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от ексципиентите.

4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

Овце

Клиничните изследвания не показват бактериологично излекуване при овце с остър мастит, причинен от *Staphylococcus aureus* и *Mycoplasma agalactiae*.

Точното измерване на теглото на агнетата е важно за избягване на предозиране.

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Употребата на продукта трябва да се основава на тест за чувствителност на бактериите, изолирани от животното. Ако това не е възможно, терапията трябва да се основава на местната (регионална, на ниво ферма) епидемиологична информация относно чувствителността на прицелните бактерии.

Употреба на продукта, отклоняваща се от инструкциите, дадени в кратката характеристика на продукта, може да доведе до по-широко разпространение на бактерии, резистентни към тилмикозин, и може да намали ефикасността от лечението с други макролиди, линкозамиди и стрептограмин В, поради риск от кръстосана резистентност.

Храненето на телета по време на сухостойния период с мляко, съдържащо остатъчни количества тилмокозин, трябва да се избягва до края на карентния срок, определен за мляко (с изключение по време на фазата на коластра), тъй като това може да доведе до наличие на бактерии, устойчиви на антимикробни субстанции, в чревната микробиота на телето и да увеличи изолирането на тези бактерии в изпражненията.

Официалните, националните и регионалните антимикробни политики трябва да бъдат взети под внимание при употреба на продукта.

Да не се прилага при агнета с тегло под 15 kg, тъй като съществува риск от токсичност поради предозиране.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

ИНЖЕКТИРАНЕТО НА ТИЛМИКОЗИН ПРИ ХОРА МОЖЕ ДА БЪДЕ ФАТАЛНО – БЪДЕТЕ ИЗКЛЮЧИТЕЛНО ПРЕДПАЗЛИВИ, ЗА ДА ИЗБЕГНЕТЕ СЛУЧАЙНО САМОИНЖЕКТИРАНЕ И СПАЗВАЙТЕ ТОЧНО ОПИСАНИТЕ ПО-ДОЛУ УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

- Този ветеринарномедицински продукт трябва да се прилага само от ветеринарен лекар.
- Да не се държи никога заредена с Тилмовет спринцовка с поставена игла. Иглата трябва да се постави на спринцовката само при зареждане или при прилагане на инжекция. При всеки друг случай иглата не трябва да е поставена на спринцовката.
- Да не се използва устройство за автоматично инжектиране.
- Хванете животните здраво, включително и тези, които се намират в близост.
- Не работете сами при използване на Тилмовет.
- При случайно самоинжектиране НЕЗАБАВНО ДА СЕ ПОТЪРСИ МЕДИЦИНСКИ СЪВЕТ, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта. Поставете студен компрес (не директно лед) на мястото на инжектиране.

Допълнителни предпазни мерки:

- Да се избягва контакт с кожата и очите. Незабавно отмийте с вода всички пръски от кожата и очите.
- Може да предизвика сензибилизация при контакт с кожата. След прилагане ръцете да се измиват.

ЗАБЕЛЕЖКА КЪМ ЛЕКАРЯ **ИНЖЕКТИРАНЕТО НА ТИЛМИКОЗИН ПРИ ХОРА МОЖЕ ДА ДОВЕДЕ ДО ФАТАЛЕН ИЗХОД**

Основното токсично въздействие се проявява върху сърдечносъдовата система, което може да

се дължи на блокада на калциеви канали. Трябва да се приложи интравенозно инжектиране на калциев хлорид, само ако е потвърдена експозиция на тилмикозин.

При изследванията с кучета тилмикозинът довежда до отрицателен инотропен ефект с последвала тахикардия и понижаване на системното артериално кръвно налягане и артериалното амплитудно (пулсово) кръвно налягане.

ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА АДРЕНАЛИН ИЛИ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧНИ АНТАГОНИСТИ КАТО ПРОПРАНОЛОЛ.

При прасета предизвиканата от тилмикозин смърт се ускорява от адреналин.

При кучета интравенозното третиране с калциев хлорид показва положителен ефект върху инотропното състояние на лявата сърдечна камера и подобрения на васкуларното кръвно налягане и тахикардията.

Предклиничните данни и един клиничен доклад показват, че инфузията на калциев хлорид може да спомогне спирането на промените, предизвикани от тилмикозина, в кръвното налягане и сърдечния ритъм при хора.

Приложението на добутамин също трябва да се вземе под внимание, поради неговото положително инотропно въздействие, въпреки че той не повлиява тахикардията.

Тъй като тилмикозинът се задържа в тъканите в продължение на няколко дни, сърдечносъдовата система трябва да бъде наблюдавана внимателно, като се осигури подкрепящо лечение.

Лекарите, които лекуват експонирани на тази субстанция пациенти, е желателно да споделят своя клиничен опит с Националния Токсикологичен Информационен Център на тел.: +359 2 9154 409.

4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)

Рядко, в мястото на инжектиране е възможно да се наблюдава появата на мек дифузен оток, който изчезва в рамките на пет до осем дни. В редки случаи са наблюдавани склонност към лежане, декоординация и конвулсии.

Смърт на говеда е наблюдавана след еднократна интравенозна доза от 5 mg/kg т.м. и последвало подкожно инжектиране на дози от 150 mg/kg т.м. през 72-часови интервали. При прасета интрамускулно инжектиране на 20 mg/kg т.м. е причинило смърт. Овце са умрели след еднократно интравенозно инжектиране на 7.5 mg/kg т.м.

4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност. Прилага се само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

При някои животински видове може да се наблюдават взаимодействия между макролиди и йонофори.

Тилмикозинът може да намали антибактериалната активност на β -лактамните антибиотици.

Да не се използва едновременно с бактериостатични антимикробни продукти.

4.9 Доза и начин на приложение

Само за подкожно приложение.

Да се прилага едно инжектиране на ден от 10 mg тилмикозин на kg телесна маса

(съответстващо на 1 ml Тилмовет на 30 kg телесна маса).

Говеда

Начин на приложение:

За да се осигури правилна дозировка и да се избегне прилагане на по-ниска доза, телесната маса трябва да се определи възможно най-точно.

Изтеглете необходимата доза от флакона и отделете спринцовката от иглата, като оставите иглата във флакона. Когато трябва да се третира група животни, оставете иглата във флакона, за да изтеглите следващите дози. Обуздайте животното и вкарайте подкожно отделна игла в мястото на инжектиране, за предпочитане в кожата над ребрата зад плешката. Прикрепете спринцовката към иглата и инжектирайте в основата на кожната гънка. Не инжектирайте повече от 20 ml в едно място.

Овце

Начин на приложение:

Точното претегляне на агнетата е важно, за да се избегне предозиране. Употребата на спринцовка от 2 ml или по-малка би улеснила точното дозиране.

Изтеглете необходимата доза от флакона и отделете спринцовката от иглата, като оставите иглата във флакона. Обуздайте овцата и като се наведете над животното, вкарайте подкожно отделна игла в мястото на инжектиране, което трябва да е в кожата над ребрата зад плешката. Прикрепете спринцовката към иглата и инжектирайте в основата на кожната гънка. Не инжектирайте повече от 2 ml в едно място.

Ако не се забелязва подобрение в рамките на 48 часа, диагнозата трябва да бъде потвърдена отново.

Не допускайте въвеждането на замърсяване във флакона по време на употреба. Флаконът трябва да бъде прегледан за чужди частици и/или променен външен вид. Ако забележите някое от двете, изхвърлете флакона.

Капачките не трябва да бъдат пробивани повече от 15 пъти. Препоръчва се използването на подходящ многократен дозиращ уред с цел да се предотврати прекомерно пробиване на капачката.

4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

Подкожното инжектиране на 10, 30 и 50 mg/kg т.м. при говеда, повторени три пъти с интервал от 72 часа, не причинява смърт. Както се очакваше в мястото на инжектиране се получава оток. Единствената лезия, открита по време на аутопсията, е некроза на миокарда в групата, третирана с 50 mg/kg т.м.

Дози от 150 mg/kg т.м., въведени подкожно с интервал от 72 часа, водят до смърт. Наблюдава се оток в мястото на инжектиране, а по време на аутопсията единствената открита лезия е лека некроза на миокарда. Други наблюдавани симптоми са: затруднения при движение, намален апетит и тахикардия.

При овце еднократни инжектирания (приблизително 30 mg/kg т.м.) могат да причинят леко покачване на респираторната честота. По-високи дози (150 mg/kg т.м.) водят до атаксия, летаргия и невъзможност за повдигане на главата.

Смърт настъпва след еднократно интравенозно инжектиране на 5 mg/kg т.м. при телета и 7.5 mg/kg т.м. при овце.

4.11 Карентни срокове

Говеда:

Месо и вътрешни органи: 70 дни.

Мляко: 36 дни.

Ако продуктът се прилага при крави по време на сухостойния период или при бременни млечни юници (в съответствие с точка 4.7 по-горе), млякото не трябва да се използва за консумация от хора до 36 дни след отелване.

Овце:

Месо и вътрешни органи: 42 дни.

Мляко: 18 дни.

Ако продуктът се прилага при овце по време на сухостойния период или при бременни млечни овце (в съответствие с точка 4.7 по-горе), млякото не трябва да се използва за консумация от хора до 18 дни след агнене.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системна употреба, макролиди, тилмикозин.

Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QJ01FA91.

5.1 Фармакодинамични свойства

Тилмокозинът е главно бактерициден макролиден полу-синтетичен антибиотик. Той нарушава протеиновия синтез. Притежава бактериостатично действие, но във високи концентрации може да бъде бактерициден. Тази антибактериална активност се проявява основно спрямо Грам-положителни микроорганизми, някои определени Грам-отрицателни микроорганизми и микоплазми, срещани при говеда и овце. В частност неговата активност се проявява срещу следните микроорганизми:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, и *Mycoplasma*, изолирани от говеда и овце.

Минимални инхибиращи концентрации, определени наскоро (2009-2012) при Европейски полеви щамове, изолирани от говеда с респираторни заболявания.

Бактериален щам	МИК (µg/ml)	МИК ₅₀ (µg/ml)	МИК ₉₀ (µg/ml)
<i>P. multocida</i>	0.5- > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 - 64	8	16

Институтът за клинични и лабораторни стандарти (CLSI) е определил критерии за интерпретация на тилмикозин срещу *M. haemolytica* от говежди произход и по-точно за респираторни заболявания при говеда, като $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = чувствителен, $16 \mu\text{g/ml}$ = междинен и $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = устойчив. В момента CLSI няма критерии за интерпретация за *P. multocida* от говежди произход, но има критерии за *P. multocida* от свински произход и по-точно за респираторни заболявания при прасета, като $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = чувствителен и $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = устойчив. Научните данни сочат, че макролидите засилват действието на имунната система на гостоприемника. Изглежда макролидите подсилват унищожаването на бактериите от фагоцитите.

При перорално или парентерално приложение на тилмикозин, основният прицелен орган на токсичността е сърцето. Първоначалните сърдечни ефекти са увеличена сърдечна честота (тахикардия) и намалена контрактилност (отрицателна инотропия). Сърдечносъдовата токсичност може да се дължи на блокирането на калциевите канали.

При кучета лечението с CaCl_2 показва положителен ефект върху инотропното състояние на лявата камера след приложение на тилмикозин и някои промени в налягането в кръвоносните съдове и сърдечната честота.

Добутаминът частично компенсира негативните инотропни ефекти, предизвикани от тилмикозин при кучетата. Бета-адренергичните антагонисти, като пропанолол, влошават негативната инотропия на тилмикозин при кучетата.

Интрамускулно инжектиране на 10 mg/kg т.м. тилмикозин при прасета предизвиква ускорено дишане, емеца и конвулсии; 20 mg/kg т.м. са довели до смърт на 3 от 4 прасета, а 30 mg/kg т.м. са предизвикали смърт на всичките 4 опитни животни. Интравенозно инжектиране на 4.5 до 5.6 mg/kg т.м. тилмикозин, последвано от интравенозно инжектиране на 1 ml епинефрин ($1/1000$) от 2 до 6 пъти е довело до смърт на всички 6 инжектирани прасета. Всички прасета, третирани

интравенозно с 4.5 до 5.6 mg/kg т.м. тилмикозин, без да са получавали епинефрин, са оцелели. Тези резултати предполагат, че интравенозното приложение на епинефрин може да бъде противопоказно.

Наблюдавана е кръстосана резистентност между тилмикозин и други макролиди и линкомицин.

Макролидите пречат на протеиновия синтез чрез обратно свързване с 50S рибозомната субединица.

Бактериалният растеж се възпрепятства чрез предизвикване отделянето на пептидил трансферна РНК от рибозомите по време на фазата на удължаване.

Рибозомната метилаза, кодирана от генът erm, може да провокира резистентност към макролиди чрез изменение на свързващия участък на рибозомите.

Генът mef, кодиран за ефлуксен механизъм, също води до умерена степен на резистентност.

Резистентност се обуславя също и от ефлуксна помпа, която активно изхвърля молекулите на макролидовия антибиотик. Тази ефлуксна помпа е хромозомно свързана чрез гени, наречени *acgAB* гени.

5.2 Фармакокинетични особености

Резорбция:

Проведени са няколко проучвания. Резултатите показват, че когато се прилага, както е препоръчано на телета и овце, чрез подкожна инжекция дорзо-латерално над гръдния кош, основните параметри са:

	Доза	T _{max}	C _{max}
Говеда:			
Неонатални телета	10 mg/kg телесна маса	1 час	1.55 µg/ml
Говеда за уговяване	10 mg/kg телесна маса	1 час	0.97 µg/ml
Овце			
животни 40 kg	10 mg/kg телесна маса	8 часа	0.44 µg/ml
животни 28 - 50 kg	10 mg/kg телесна маса	8 часа	1.18 µg/ml

Разпределение:

След подкожно инжектиране тилмикозинът се разпределя в тялото, но особено високи нива се откриват в белия дроб.

Биотрансформация:

Формират се няколко метаболита, преобладаващият се идентифицира като T1 (N-диметил тилмикозин). Но по-голямата част от тилмикозин се екскретира непроменена.

Елиминиране:

След подкожно инжектиране тилмикозинът се екскретира главно чрез жлъчката в изпражненията, но малка част се отделя чрез урината. Полуживотът след подкожно инжектиране при говедата е 2 - 3 дни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на ексципиентите

Пропилен гликол (E1520)

Фосфорна киселина, концентрирана (за коригиране на pH)

Вода за инжекции

6.2 Основни несъвместимости

При липса на данни за съвместимост, този ветеринарномедицински продукт не трябва да бъде смесван с други ветеринарномедицински продукти.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 2 години.

Срок на годност след първото отваряне на опаковката: 28 дни.

6.4. Специални условия за съхранение на продукта

Да се пази флаконът във външната опаковка с цел предпазване от светлина.

6.5 Вид и състав на първичната опаковка

Продуктът е опакован в тип I кафяви стъклени флакони от 25 ml и тип II кафяви стъклени флакони от 50 ml, 100 ml и 250 ml, затворени с тип I бромобутилова капачка и уплътнени с алуминиев обкат, поставени в картонени кутии. Един флакон в кутия.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

Ветеринарномедицинският продукт не трябва да бъде изхвърлян с отпадни води или дренажни системи.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
Belgium

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ

№ 0022-2890

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ

Дата на първото издаване на разрешението за търговия: 02/05/2019.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

04/2023

ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА

Не е приложимо.

Д-Р ВАЛЕНТИН АТАНАСОВ
ЗАМЕСТНИК ИЗПЪЛНИТЕЛЕН ДИРЕКТОР