

Приложение I

Списък на имената, фармацевтичната форма на ветеринарния лекарствен продукт, видове животни, начин на приложение, притежатели на лиценза за употреба в държавите членки

Държава членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба:	Име	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Австрия	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels АВСТРИЯ	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда	Подкожна инжекция
Белгия	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel БЕЛГИЯ	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда, овце	Подкожна инжекция
Чешка република	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien АВСТРИЯ	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда	Подкожна инжекция
Германия	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen ГЕРМАНИЯ	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда	Подкожна инжекция
Франция	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex ФРАНЦИЯ	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда	Подкожна инжекция
Гърция	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna АВСТРИЯ	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда, овце	Подкожна инжекция

Държава членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба:	Име	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Испания	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ИСПАНИЯ	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда	Подкожна инжекция
Унгария	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna АВСТРИЯ	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда	Подкожна инжекция
Ирландия	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ВЕЛИКОБРИТАНИЯ	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда, овце	Подкожна инжекция
Италия	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ИТАЛИЯ	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда, овце, зайци	Подкожна инжекция
Нидерландия	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten НИДЕРЛАНДИЯ	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда, овце	Подкожна инжекция
Португалия	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS ПОРТУГАЛИЯ	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда	Подкожна инжекция

Държава членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба:	Име	INN	Концентр ация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Великобритани я	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL ВЕЛИКОБРИТАНИЯ	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Разтвор за инжектиране	Говеда, овце	Подкожна инжекция

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

Цялостно обобщение на научната оценка за Micotil 300 mg/ml Injectie и свързани с него имена (вж. Приложение I)

1. Въведение

Micotil 300 Injectie е инжекционен разтвор, съдържащ тилмикозин с концентрация от 300 mg на ml. Тилмикозин (*tilmicosin*) е макролиден антибиотик, синтезиран от тилозин, който има подобен на тилозин антибактериален спектър с повишена активност срещу *Pasteurella multocida* и *Mannheimia haemolytica*. Micotil 300 Injectie и свързани с него имена са ветеринарномедицински продукти, разрешени за употреба при видовете животни, за които е предназначен ВМП, говеда, овце и зайци, за лечение на различни инфекции, причинени от микроорганизми, чувствителни към тилмикозин.

На 24 април 2012 г. Нидерландия изпраща нотификация за сезиране по член 34, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕС, както е изменена, до CVMP/Европейската агенция по лекарствата за Micotil 300 mg/ml Injectie и свързани с него имена. Нидерландия повдига въпроса поради различните решения, взети от държавите членки на ЕС на национално ниво, водещи до различия в продуктовата информация за Micotil 300 mg/ml Injectie и свързани с него имена.

Основните области на несъответствие в настоящите КХП са свързани със:

- Видовете животни, за които е предназначен ВМП;
- Показанията;
- Дозировката;
- Карентния срок.

2. Обсъждане на наличните данни

Говеда

Представени са микробиологични данни от *in vitro* проучвания за тилмикозин на европейските изолати от респираторни заболявания при говеда за няколко периода (2002-2004; 2004-2006 и 2009-2013). Измерената при тези изолати MIC не показва увеличение в нивата на MIC за *Pasteurella multocida* (97% от изолатите са чувствителни към тилмикозин), поради което от предоставените данни не може да се определи тенденция за увеличаване на резистентността за един от най-важните патогени, причиняващи респираторни заболявания при говеда. През последното десетилетие се наблюдава леко повишение на MIC нивата за изолатите на *Mannheimia haemolytica*, повечето от изолатите (83%) са били клинично чувствителни към тилмикозин. Данните за MIC₉₀ от наскоро изолирани европейски щамове трябва да бъдат включени в точка 5.1 Фармакодинамични свойства на КХП.

Многобройни полеви проучвания при заразени по естествен път с пневмония телета от различни възрасти, провеждани в продължение на 20 години, посочват, че тилмикозин е не по-малко ефективен от други положителни контролни средства, например дългодействащи антибиотици или комбинация от два антибиотика. Бактериологичният анализ на носните секрети и тъканите на белите дробове в тези проучвания показва наличие на *M. haemolytica* и *P. multocida* като основни причинители на пневмония при телета.

Комитетът счита, че предложеното показание „лечение на инфекции на дихателните пътища, причинени от *M. haemolytica* и *P. multocida*“, е достатъчно добре обосновано от данни.

По отношение на *Haemophilus (Actinobacillus)* и *Mycoplasma* Комитетът счита, че данните в подкрепа на тези два патогена са недостатъчни и притежателите на лиценз за употреба (ПЛУ)

се съгласяват да премахнат *Haemophilus (Actinobacillus)* и *Mycoplasma* от показанието за респираторно заболяване за говеда.

Не са предоставени данни в подкрепа на понятието „контрол“. Освен това текстът на предложеното показание „...и други микроорганизми, чувствителни към тилмикозин“ не е в съответствие с препоръките в документа на CVMP за обсъждане на макролидите, линкозамидите и стрептограмините (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ и не е в съответствие с Указанията на CVMP за КХП на антимикробни средства (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Следователно, въз основа на наличните данни Комитетът счита, че приемливото и по-точно описано показание за дихателната система за говеда в препоръчителната доза от 10 mg/kg телесно тегло трябва да бъде: „Лечение на респираторни заболявания при говеда, свързани с *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*“.

По отношение на лечението на интердигитална некробацилоза при говеда, *in vitro* проучванията показват, че стойностите на MIC (MIC₅₀ < 0,25-0,5 µg/ml) на повечето основни щамове патогени, причиняващи интердигитална некробацилоза при говеда, с изключението на инфекции, причинени от *treponeme*, могат да бъдат достигнати в подкожната мастна тъкан след еднократна подкожна инжекция с тилмикозин в доза от 10 mg/kg телесно тегло.

В клиничните проучвания са използвани заразени по естествен път животни с интердигитална некробацилоза без бактериологична диагноза. Препоръчителната доза от 5 до 10 mg/kg телесно тегло изглежда обоснована въз основа на наличните данни, но фармакокинетичните проучвания, съчетани с *in vitro* MIC проучвания, предполагат, че за лечение на основните патогени при интердигитална некробацилоза при говеда е за предпочитане доза от 10 mg/kg телесно тегло.

Следователно, въз основа на наличните данни Комитетът счита показанието „лечение на интердигитална некробацилоза при говеда“ за приемливо при препоръчителната доза от 10 mg/kg телесно тегло.

Предоставени са данни за изчерпване на остатъчните количества, които подкрепят карентен срок от 70 дни за месо и вътрешни органи на говеда след подкожна инжекция при препоръчителната доза от 10 mg/kg телесно тегло.

Предоставени са данни за изчерпване на остатъчните количества, които подкрепят карентен срок от 36 дни за мляко на говеда след подкожна инжекция при препоръчителната доза от 10 mg/kg телесно тегло. Може да се изрази опасение, че ако продуктът се прилага на животно по време на сухия период, остатъчни количества могат да продължат да присъстват в млякото в продължение на няколко дни след раждането. Поради това Комитетът счита, че в точка 4.11 Карентен срок (карентни срокове) на КХП трябва да се добави следното изречение с предупреждение: „Ако продуктът се прилага на крави по време на сухия период (в съответствие с точка 4.7 от КХП), млякото не трябва да се използва за консумация от човека до 36 дни след отелване“.

Овце

Проучвания на толеранса ясно показват, че доза от 20 mg/kg телесно тегло на подкожно инжектиран тилмикозин при агнета (11,7 kg) е токсична, водеща до смърт. Овце с тегло 40 kg са по-устойчиви и оцеляват след подкожна доза от 150 mg/kg телесно тегло, показвайки атаксия и летаргия. Доза от 30 mg/kg телесно тегло води до нарастване на дихателната

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

честота. Понякога (1 от 12) след подкожно инжектиране на тилмикозин се наблюдава болка като нежелана лекарствена реакция.

Фармакокинетични проучвания показват, че концентрациите на тилмикозин в белите дробове могат да превишават 2 µg/ml за повече от 3 дни, които ще бъдат терапевтични за *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (преди това известни като *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* и *Mycoplasma ovipneumonia* според *in vitro* проучвания, проведени през 1992 г. По време на предизвикана по изкуствен път респираторна инфекция с *M. haemolytica*, еднакратна подкожна инжекция от 10 mg/kg телесно тегло води до значително цялостно подобрене в сравнение с контролната група. В проучвания със заразени по естествен път овце, диагностицирани с *M. haemolytica*, се наблюдава ясно намаляване на телесната температура, резултатите за диспнея и резултатите за поведението на ден 3 след еднакратна подкожна инжекция с тилмикозин в доза от 10 mg/kg телесно тегло. Не е наблюдавано по-ниско качество между групите, лекувани с тилмикозин, и групите с положителни контролни средства, например дългодействащи антибиотици.

Комитетът счита, че предложеното показание „лечение на инфекции на дихателните пътища, причинени от *M. haemolytica*“ е обосновано в достатъчна степен от данни. По отношение на *P. multocida* може да се заключи, че въз основа на наличната информация за говеда този патоген трябва да се запази в показанието.

По отношение на *Haemophilus (Actinobacillus)* и *Mycoplasma* Комитетът счита, че данните в подкрепа на тези два патогена са недостатъчни и ПЛУ се съгласяват да премахнат *Haemophilus (Actinobacillus)* и *Mycoplasma* от показанието за респираторно заболяване за овце.

Не са предоставени данни в подкрепа на понятието „контрол“. Освен това текстът на предложеното показание „... и други микроорганизми, чувствителни към тилмикозин“ не е в съответствие с препоръките в документа на CVMP за обсъждане на макролидите, линкозамидите и стрептограмините (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ и не в съответствие с Указанията на CVMP за КХП на антимикробни средства (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Следователно, въз основа на наличните данни Комитетът счита, че приемливото показание за дихателната система за овце при препоръчваната доза от 10 mg/kg телесно тегло трябва да бъде: „Лечение на инфекции на дихателните пътища, причинени от *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*“.

По отношение лечението на загниване на копитата при овце, свързано с *Dichelobacter nodosus* и *Fusobacterium necrophorum*, *in vitro* проучванията, показват, че стойностите на MIC (MIC₅₀ < 0,25-0,5 µg/ml) на няколко бактерии, причиняващи загниване на копитата при овце, показват чувствителност за тилмикозин, но някои щамове са резистентни.

Фармакокинетичните данни показват, че тилмикозин се разпределя добре в кожата на овцете след подкожно инжектиране на дози от 5 mg/kg телесно тегло или 10 mg/kg телесно тегло. В клинично полево проучване, включващо тежки случаи, лечението с тилмикозин в дози от 5 mg/kg телесно тегло или 10 mg/kg телесно тегло води до по-добър процент на излекуване в сравнение с положителната контролна група (амоксицилин 15 mg/kg телесно тегло). Процентът на пристъпите е най-нисък в групата, лекувана с 10 mg/kg телесно тегло тилмикозин, което предполага, че тази доза е за предпочитане.

Следователно, въз основа на наличните данни Комитетът счита показанието „лечение на загниване на копитата при овцете, свързано с *Dichelobacter nodosus* и *Fusobacterium necrophorum*“ за приемливо при препоръчителната доза от 10 mg/kg телесно тегло.

По отношение на лечението на остър мастит при овце, свързан със *Staphylococcus aureus* и *Mycoplasma agalactiae*, патогените *Staphylococcus aureus* и *Mycoplasma agalactiae* изглежда са

чувствителни към тилмикозин съгласно измерените стойности на MIC (*S. aureus* MIC <0,25-1 µg/ml, *M. agalactiae* MIC=0,5 µg/ml). В мляко е измерена концентрация на тилмикозин от 1,2 µg/ml на ден 3, показвайки концентрация над повечето стойности на MIC на патогените. В пробно проучване със *Staphylococcus aureus*, лечението с тилмикозин (10 mg/kg телесно тегло като еднократна подкожна инжекция) при овце води до значително по-ниска смъртност и по-нормални вимета на ден 10, въпреки че при лекуваните животни 10 проби мляко на ден 10 са все още бактериологично положителни. В полево проучване, включващо овце с мастит поради придобита по естествен път инфекция с *Mycoplasma agalactiae*, еднократно подкожно приложение на тилмикозин в доза от 10 mg/kg телесно тегло води до значително по-ниски резултати за млякото и цялостни резултати за вимето, сравнени с продължително действащия окситетрациклин. На ден 10 тилмикозин все още изглежда да има по-ниски резултати за вимето, въпреки че вече не са значителни. CVMP заключи, че поради ограничената наличност на алтернативни ветеринарномедицински продукти за това показание и при отсъствие на съобщения за предполагаема липса на ефикасност, показанието „за лечение на мастит при овце, свързан със *Staphylococcus aureus* и *Mycoplasma agalactiae*“ трябва да се запази, но под изменена форма, а именно „лечение на остър мастит при овце, свързан със *Staphylococcus aureus* и *Mycoplasma agalactiae*“, за да се отразят по-добре резултатите от проучването. Липсата на доказателства за бактериологично излекуване в клиничното проучване трябва да бъде посочено в точка 4.4 Специални предупреждения на КХП за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП.

Показанието „като помощно средство при контрола на огнища на ензоотичен аборт при овце, причинен от *Chlamydia psittaci*“ е подкрепено само от данни за положителни контролни средства. Изглежда, че предназначението на лечението е превантивно, което не е в съответствие с принципите на разумното използване на антибиотиците. В допълнение към изразените от CVMP сериозни опасения за предложеното показание „като помощно средство при контрола на огнища на ензоотичен аборт при овце, причинен от *Chlamydia psittaci*“, ПЛУ се съгласяват да премахнат всяко споменаване на това показание в информацията за продукта.

Предоставени са данни за изчерпване на остатъчните количества, които подкрепят карентен срок от 42 дни за месо и вътрешни органи на овце след подкожна инжекция при препоръчителната доза от 10 mg/kg телесно тегло.

Предоставени са данни за изчерпване на остатъчните количества, които подкрепят карентен срок от 18 дни за мляко на овце след подкожна инжекция при препоръчителната доза от 10 mg/kg телесно тегло. Може да се изрази опасение, че ако продуктът се прилага на животно по време на сухия период, остатъчни количества могат да продължат да присъстват в млякото в продължение на дни след раждането. Поради това Комитетът счита, че в точка 4.11 Карентен срок (карентни срокове) на КХП трябва да се добави следното изречение с предупреждение: „Ако продуктът се прилага на овце по време на сухия период (в съответствие с точка 4.7 от КХП), млякото не трябва да се използва за консумация от човека до 18 дни след агнене“.

Зайци

В клинично изпитване лечението на Pasteurellosis се провежда с доза от 25 mg/kg телесно тегло. Тъй като не са предоставени проучвания за установяване на дозата при зайци от наличните данни не може да се заключи, че Pasteurellosis може да бъде лекувана с препоръчителната доза тилмикозин от 10 mg/kg телесно тегло. *Bordetella bronchiseptica* не се изолира в което и да е клинично или предклинично проучване и не е извършвано *in vitro* проучване с тези бактерии. *Staphylococcus aureus* не се изолира в което и да е предклинично проучване или клинично изпитване.

Второто клинично изпитване, което изучава ефикасността на тилмикозин срещу репродуктивни заболявания, не показва по-ниски качества по отношение на положителното контролно средство (пеницилин в комбинация с аминогликозиди), но не са включени отрицателни контролни средства. Поради това е трудно да се оцени ефикасността на тилмикозин, тъй като не е проведена бактериологична диагностика и както тилмикозин, така и положителното контролно средство се прилагат като превантивно лекарство, пет дни преди раждането.

Като цяло може да се заключи, че за обосноваване на предлаганите показания при зайци има минимално съобщени данни или липсват такива.

Освен това безопасността на допустимия диапазон на продукта не е в съответствие с безопасната употреба на продукта при видовете зайци с оглед на много малкия обем за приложение. Когато се прилага чрез инжектиране, тилмикозин има тесен диапазон на лекарствена безопасност. Това кара CVMP през 2005 г. да ограничи употребата на Micotil само при овце с тегло над 15 kg и приложение само от ветеринарни лекари (процедура по сезиране съгласно член 35 от Директива 2001/82/ЕС за Micotil 300 (EMEA/V/A/010)). Това ограничение при овце изглежда трудно „съвместимо“ с разрешение при зайци, чието тегло е под 5 kg (обикновено на клане се подлагат зайци с тегло около 2,5 kg). Дозировката е 10 mg тилмикозин на килограм телесно тегло, което съответства на 1 ml от продукта на 30 kg телесно тегло. За женски заек с телесно тегло от 5 kg е необходима доза от 0,1 ml от продукта, а за растящ заек – обем около 0,05 ml. При такова малко количество от продукта има вероятност от предозиране.

В допълнение към оценката на горепосочените данни и сериозните опасения, изразени от CVMP относно употребата на продукта при видовете животни, за които е предназначен ВМП, зайци, ПЛУ се съгласяват да премахнат всички споменавания на зайци в информацията за продукта.

3. Оценка на съотношението полза/риск

Многобройни проучвания показват, че 10 mg тилмикозин/kg телесно тегло е ефективен срещу респираторно заболяване, причинено от *M. haemolytica* и *P. multocida*, при говеда и овце.

Тъй като през последното десетилетие стойностите на MIC на *M. haemolytica* показват тенденция към повишаване, данните на MIC₉₀ от наскоро изолирани европейски щамове трябва да бъдат включени в точка 5.1 Фармакодинамични свойства на КХП.

Наличните данни показват, че в предложената доза от 10 mg тилмикозин/kg телесно тегло тилмикозин е ефикасен срещу интердигитална некробацилоза при говеда и при загиване на копитата при овце.

Проучванията показват, че тилмикозин в доза 10 mg тилмикозин/kg телесно тегло има ефикасност срещу остър мастит при овце, причинен от *Staphylococcus aureus* и *Mycoplasma agalactiae*, въпреки че не е установено бактериално лечение. Липсата на доказателства за бактериологично излекуване в клиничното проучване трябва да присъства в точка 4.4 Специални предупреждения на КХП за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП.

В допълнение към сериозните опасения, изразени от CVMP по отношение на употребата на продукта при видовете животни, за които е предназначен ВМП, зайци, и като „помощно средство при контрола на огнища на ензоотичен аборт при овце, причинен от *Chlamydia psittaci*“ ПЛУ се съгласяват да премахнат всички споменавания на зайци и ензоотичен аборт при овце в информацията за продукта.

По отношение на каретните срокове при говеда и овце може да се изрази опасение, че ако продуктът се прилага на животно по време на сухия период, остатъчни количества могат да

продължат да присъстват в млякото в продължение на дни след раждането. Поради това в точка 4.11 Карентен срок (карежни срокове) на КХП трябва да се добавят следните изречения с предупреждение: (i) „Ако продуктът се прилага на крави по време на сухия период (в съответствие с точка 4.7 от КХП), млякото не трябва да се използва за консумация от човека до 36 дни след отелване“ и (ii) „Ако продуктът се прилага на овце по време на сухия период (в съответствие с точка 4.7 от КХП), млякото не трябва да се използва за консумация от човека в срок от 18 дни след агнене“.

Цялостното съотношение полза/риск на продукта за употреба при говеда и овце се счита положително при спазване на препоръчаните промени в информацията за продукта (вж. Приложение III).

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

Като се има предвид, че

- CVMP счита, че обхватът на сезирането е хармонизиране на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката;
- CVMP преразглежда кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на лиценз за употреба, и взема предвид всички предоставени данни;

CVMP препоръча изменение на лицензите за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Micotil 300 Injectie и свързани с него имена (вж. Приложение I).

Приложение III

Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Да се попълни за страната.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml съдържа:

Активна субстанция:

Тилмикозин 300 mg

За пълния списък на ексципиентите виж т. 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП

Говеда и овце.

4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

Говеда

Лечение на говежда респираторна болест, свързана с *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*.

Лечение на интердигитална некробацилоза.

Овце

Лечение на инфекции на респираторния тракт, причинени от *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*.

Лечение на копитен гнилец при овце, причинено от *Dichelobacter nodosus* и *Fusobacterium necrophorum*.

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

4.3 Противопоказания

Да не се прилага интравенозно.

Да не се прилага интрамускулно.

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

Да не се прилага на примати.

Да не се прилага на прасета.

Да не се прилага на коне и магарета.

Да не се прилага на 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 изпитвания не демонстрират бактериологично излекуване при овце с остър мастит, причинен от *Staphylococcus aureus* и *Mycoplasma agalactiae*.

Да не се прилага при агнета с тегло под 15 kg, защото има риск от токсичност при предозиране. Точното претегляне на агнетата е важно, за да се избегне предозиране. Употребата на спринцовка от 2 ml или по-малка би улеснила точното дозиране.

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Когато се използва продуктът, трябва да се вземат предвид официалните, националните и регионалните антимикробни политики.

За да се избегне самоинжектиране, не използвайте оборудване за автоматично инжектиране. Където е възможно, употребата на продукта трябва да се базира на тест за поносимост.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Предупреждения за безопасност на оператора:

ИНЖЕКТИРАНЕТО НА ТИЛМИКОЗИН НА ХОРА МОЖЕ ДА БЪДЕ ФАТАЛНО - БЪДЕТЕ ИЗКЛЮЧИТЕЛНО ВНИМАТЕЛНИ, ЗА ДА ИЗБЕГНЕТЕ СЛУЧАЙНО САМОИНЖЕКТИРАНЕ И СЛЕДВАЙТЕ ТОЧНО ИНСТРУКЦИИТЕ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ И РЪКОВОДСТВОТО ПО-ДОЛУ

- Този продукт трябва да се прилага само от ветеринарен хирург.
- Никога не носете спринцовка, пълна с „името на продукта (да се попълни за страната)“ с игла на нея. Иглата трябва да се слага на спринцовката, само когато спринцовката се пълни или се прилага инжекцията. По всяко друго време дръжте спринцовката и иглата отделно.
- Не използвайте оборудване за автоматично инжектиране.
- Убедете се, че животните са правилно обуздани, включително и тези наоколо.
- Не работете сам/а, когато използвате „името на продукта (да се попълни за страната)“.
- В случай на самоинжектиране **ВЕДНАГА ПОТЪРСЕТЕ МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ** и вземете със себе си флакона или листовката. На мястото на инжектиране наложете студен пакет (не директно лед).

Допълнителни предупреждения за безопасност на оператора:

- Избягвайте контакт с кожата и очите. Веднага изплакнете с вода всички пръски по кожата и очите.
- Може да причини чувствителност при контакт с кожата. Измивайте ръцете след употреба.

БЕЛЕЖКА ЗА ЛЕКАРЯ

ИНЖЕКТИРАНЕТО НА ТИЛМИКОЗИН НА ХОРА СЕ СВЪРЗВА С ФАТАЛЕН ИЗХОД.

Целта на токсичността е сърдечносъдовата система и тази токсичност може да се дължи на блокада на калциевите канали. Интрамускулното приложение на калциев хлорид може да се има предвид, само когато има положително потвърждение за излагане на тилмикозин.

При проучвания при кучета тилмикозин е довел до отрицателен инотропен ефект с последваща тахикардия и намаление на системното артериално кръвно налягане и артериалния пулс.

НЕ ДАВАЙТЕ АДРЕНАЛИН ИЛИ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧНИ АНТАГОНИСТИ КАТО ПРОПРАНОЛОЛ.

При прасета тилмикозин-индуцираната смъртност се увеличава от адреналин.

При кучета лечението с интравенозен калциев хлорид показва положителен ефект върху инотропното състояние на лявата камера и някои подобрения в налягането в кръвоносните съдове, и тахикардията.

Пред-клиничните данни и едно изолирано клинично съобщение предполагат, че инфузията на калциев хлорид може да върне в обратна посока предизвиканите от тилмикозин промени в кръвното налягане и сърдечната честота при хората.

Приложението на добутамин също трябва да се има предвид заради неговите положителни инотропни ефекти, макар че той не повлиява тахикардията.

Тъй като тилмикозин остава в тъканите за няколко дни, сърдечносъдовата система трябва да се следи внимателно и да се даде подкрепящо лечение.

На лекарите, лекуващи пациенти изложени на това съединение, препоръчваме да обсъдят клиничното овладяване с Националната служба за информация за отровите на: *...съответен номер за страната (да се попълни за страната)*

4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)

Понякога може да се появи мек дифузен оток на мястото на инжектиране, но той изчезва за пет - осем дни. В редки случаи са наблюдавани лежане, некоординираност и конвулсии.

Наблюдавани са смъртни случаи на говеда след единична интравенозна инжекция от 5 mg/kg телесна маса и след подкожно инжектиране на дози от 150 mg/kg телесна маса на интервали от 72 часа. При прасета интрамускулна инжекция от 20 mg/kg телесна маса е причинила смърт. Овцете умират след единична интравенозна инжекция от 7,5 mg/kg телесна маса.

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 видове може да се наблюдават взаимодействия между макролиди и йонофори.

4.9 Доза и начин на приложение

Само за подкожни инжекции.

Използвайте 10 mg тилмикозин на килограм телесна маса (отговарящо на 1 ml „името на продукта (да се попълни за страната)“ на 30 kg телесна маса).

Говеда:

Начин на приложение:

Изтеглете необходимата доза от флакона и отделете спринцовката от иглата, като оставите иглата във флакона. Когато трябва да се третират група животни, оставете иглата във флакона, за да изтеглите следващите дози. Обуздайте животното и вкарайте подкожно отделна игла на 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 на място на инжектиране.

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 на 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 на място на инжектиране.

Ако до 48 часа не се забележи подобрене, диагнозата трябва да бъде потвърдена.

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.

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

При говеда подкожни инжекции от 10, 30 и 50 mg/kg телесна маса, повторени 3 пъти с интервал от 72 часа, не причиняват смърт. Както се очаква, на мястото на инжектирането се образува оток. Единственото наблюдавано при аутопсия поражение е некроза на миокарда в групата, лекувана с 50 mg/kg телесна маса.

Дози от 150 mg/kg телесна маса, приложени подкожно с интервал от 72 часа, водят до смърт. Наблюдаван е оток на мястото на инжектиране, а при аутопсия лека некроза на миокардиума е единственото отчетено поражение. Други наблюдавани симптоми са: затруднение при движение, намален апетит и тахикардия.

При овце единичните инжекции (приблизително 30 mg/kg телесна маса) могат да причинят леко покачване на респираторната честота. По-високи дози (150 mg/kg телесна маса) причиняват атаксия, летаргия и невъзможност да се повдигне главата.

Стига се до смърт след единична интравенозна инжекция от 5 mg/kg телесна маса при говеда и 7,5 mg/kg телесна маса при овце.

4.11 Карентни срокове**Говеда:**

Месо и вътрешни органи: 70 дни.

Мляко: 36 дни.

Ако продуктът се приложи на крави през сухия период или на бременни млечни юници (съгласно точка 4.7 по-горе), млякото не трябва да се консумира от хора до 36 дни след отелването.

Овце:

Месо и вътрешни органи: 42 дни.

Мляко: 18 дни.

Ако продуктът се приложи на овце през сухия период или на бременни млечни овце (съгласно точка 4.7 по-горе), млякото не трябва да се консумира от хора до 18 дни след оагнянето.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: антибактерициди за системна употреба, макролиди.
Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QJ01FA91

5.1 Фармакодинамични свойства

Тилмикоцин е бактерициден полусинтетичен антибиотик от макролидната група. Приема се, че засяга синтеза на протеини. Има бактериостатично действие, но при високи концентрации може да бъде бактерициден. Това антибактериално действие е насочено предимно към грам-позитивните микроорганизми с действие срещу грам-негативните и микоплазма от говежди и овчи произход. По-конкретно неговото действие е демонстрирано срещу следните микроорганизми: *Mannheimia*, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, и *Mycoplasma* микроорганизми с говежди и овчи произход.

Минимална потискаща концентрация, измерена в наскоро (2009 – 2012 г.) изолирани европейски щамове, извлечени от респираторна болест при говеда.

Bacteria spp	MIC ($\mu\text{g/ml}$) диапазон	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<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 говежда респираторна болест, 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 свинска респираторна болест, като $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = чувствителен и $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = устойчив.

Научните данни сочат, че макролидите имат синергично действие над 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.

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

При прасета интрамускулната инжекция от 10 mg тилмикозин/kg телесна маса причинява усилено дишане, повръщане и конвулсии; 20 mg/kg телесна маса е довело до смърт при 3 от 4 прасета, а 30 mg/kg телесна маса са причинили смъртта на всичките 4 изследвани прасета. Интравенозна инжекция от 4,5 до 5,6 mg тилмикозин/kg телесна маса, последвана от интравенозна инжекция от 1 ml епинефрин (1/1000) 2 до 6 пъти, е довело до смърт при всичките 6 инжектирани прасета. Всички прасетата, на които е приложен интравенозно 4,5 до 5,6 mg тилмикозин/kg телесна маса, без епинефрин, са оцелели. Тези резултати предполагат, че интравенозният епинефрин може да е противопоказан.

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

5.2 Фармакокинетични особености

Абсорбция: 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:

	Дозова честота	Tmax	Cmax
Говеда:			
Неонатални телета	10 mg/kg телесна маса	1 час	1,55 µg/ml
Говеда за угояване	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 подкожната инжекция тилмикозин 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 подкожната инжекция тилмикозин се изхвърля главно чрез жлъчката в изпражненията, но малка част се отделя чрез урината. Полуживотът след подкожната инжекция при говедата е 2 - 3 дни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на ексципиентите

Пропилен гликол
Фосфорна киселина (за регулиране на рН)
Вода за инжекциите

6.2 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 опакован за продажба: 2 години.
Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: 28 дни.

6.4. Специални условия за съхранение на продукта

Да се пази от пряка слънчева светлина.

6.5 Вид и състав на първичната опаковка

25 ml, 50 ml, 100 ml или 250 ml кехлибарени стъклени флакони (тип I или тип II), запечатани с гумена тапа и алуминиева капачка. Всеки флакон е пакетирани в картонена опаковка.

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 се изхвърля в отпадъчните води или в канализацията.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни за страната.

8. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП

Да се попълни за страната.

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни за страната.

10 ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Да се попълни за страната.

ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА

Да се попълни за страната.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА ЗА УПОТРЕБА

А. ЕТИКЕТ

ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Да се попълни за страната.

2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА(ИТЕ) СУСТАНЦИЯ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

Тилмикозин 300 mg/ml

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Говеда и овце.

6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Говеда

Лечение на говежда респираторна болест, свързана с *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*.

Лечение на интердигитална некробацилоза.

Овце

Лечение на инфекции на респираторния тракт, причинени от *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*.

Лечение на копитен гнилец при овце, причинено от *Dichelobacter nodosus* и *Fusobacterium necrophorum*.

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

7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

САМО ЗА ПОДКОЖНИ ИНЖЕКЦИИ.

Преди употреба прочети листовката.

Когато се използва продуктът, трябва да се вземат предвид официалните, националните и регионалните антимикробни политики.

За да се избегне самоинжектиране, не използвайте оборудване за автоматично инжектиране.

Употребата на продукта трябва да се базира на тест за поносимост.

Не допускайте вкарването на зараза 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.

Използвайте 10 mg тилмикозин на килограм телесна маса (отговарящо на 1 ml „името на продукта (да се попълни за страната)“ на 30 kg телесна маса).

Не лекувайте агнета с тегло под 15 kg, защото има риск от токсичност вследствие на предозиране.

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

Ако до 48 часа не се забележи подобрене, диагнозата трябва да бъде потвърдена.

8. КАРЕНТЕН СРОК

Говеда:

Месо и вътрешни органи: 70 дни.

Мляко: 36 дни.

Овце:

Месо и вътрешни органи: 42 дни.

Мляко: 18 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се прилага интравенозно. Интравенозното инжектиране при говеда и овце е фатално.

Да не се прилага интрамускулно.

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

Да не се прилага на коне, магарета, прасета, кози или примати. Инжектирането на продукта на кози и прасета е фатално.

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

Предупреждения за безопасност на оператора

ИНЖЕКТИРАНЕТО НА ТИЛМИКОЗИН НА ХОРА МОЖЕ ДА БЪДЕ ФАТАЛНО
- БЪДЕТЕ ИЗКЛЮЧИТЕЛНО ВНИМАТЕЛНИ, ЗА ДА ИЗБЕГНЕТЕ СЛУЧАЙНО
САМОИНЖЕКТИРАНЕ И СЛЕДВАЙТЕ ТОЧНО ИНСТРУКЦИИТЕ ЗА
ПРИЛОЖЕНИЕ И РЪКОВОДСТВОТО ПО-ДОЛУ

- Този продукт трябва да се прилага само от ветеринарен хирург.
- Никога не носете спринцовка, пълна с „името на продукта (да се попълни за страната)“ с иглата на нея. Иглата трябва да се слага на спринцовката, само когато спринцовката се пълни или се прилага инжекцията. По всяко друго време дръжте спринцовката и иглата отделно.
- Не използвайте оборудване за автоматично инжектиране.
- Убедете се, че животните са правилно обуздани, включително и тези наоколо.
- Не работете сам/а, когато използвате „името на продукта (да се попълни за страната)“.

- В случай на самоинжектиране **ВЕДНАГА ПОТЪРСЕТЕ МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ** и вземете със себе си флакона или листовката. На мястото на инжектиране наложете студен пакет (не директно лед).

БЕЛЕЖКА ЗА ЛЕКАРЯ: Преди употреба прочети листовката.

Допълнителни предупреждения за безопасност на оператора:

- Избягвайте контакт с кожата и очите. Веднага изплакнете с вода всички пръски по кожата и очите.
- Може да причини чувствителност при контакт с кожата. Измивайте ръцете след употреба.

10. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

След пробиване, използвайте до 28 дни.

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се пази от пряка слънчева светлина.

12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Унищожете остатъчните материали в съответствие с изискванията на местното законодателство.

13. НАДПИСЪТ „САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА“ И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО

Само за ветеринарномедицинска употреба.

Да се отпуска само по лекарско предписание.

14. НАДПИСЪТ „ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА“

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни за страната

16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП

Да се попълни за страната

17. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Стъклен флакон - основен етикет (подробностите в сгънатия етикет са същите като тези в листовката)

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Да се попълни за страната.

2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА(ИТЕ) СУБСТАНЦИЯ(И) И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

Тилмикозин 300 mg/ml

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Говеда и овце

6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Говеда

Лечение на говежда респираторна болест, свързана с *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*.

Лечение на интердигитална некробацилоза.

Овце

Лечение на инфекции на респираторния тракт, причинени от *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*.

Лечение на копитен гнилец при овце, причинено от *Dichelobacter nodosus* и *Fusobacterium necrophorum*.

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

7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

САМО ЗА ПОДКОЖНИ ИНЖЕКЦИИ.

Преди употреба прочети сгънатия етикет или листовката.

8. КАРЕНТЕН СРОК

За подробности вижте сгънатия етикет или листовката.

9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Предупреждения за безопасност на оператора:

**ИНЖЕКТИРАНЕТО НА ТИЛМИКОЗИН НА ХОРА МОЖЕ ДА БЪДЕ ФАТАЛНО
- БЪДЕТЕ ИЗКЛЮЧИТЕЛНО ВНИМАТЕЛНИ, ЗА ДА ИЗБЕГНЕТЕ СЛУЧАЙНО
САМОИНЖЕКТИРАНЕ И СЛЕДВАЙТЕ ТОЧНО ИНСТРУКЦИИТЕ ЗА
ПРИЛОЖЕНИЕ И РЪКОВОДСТВОТО ПО-ДОЛУ**

- Този продукт трябва да се прилага само от ветеринарен хирург.
- Никога не носете спринцовка, пълна с „името на продукта (да се попълни за страната)“ с игла на нея. Иглата трябва да се слага на спринцовката, само когато спринцовката се пълни или се прилага инжекцията. По всяко друго време дръжте спринцовката и иглата отделно.
- Не използвайте оборудване за автоматично инжектиране.
- Убедете се, че животните са правилно обуздани, включително и тези наоколо.
- Не работете сам/а, когато използвате „името на продукта (да се попълни за страната)“.
- В случай на самоинжектиране ВЕДНАГА ПОТЪРСЕТЕ МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ и вземете със себе си флакона или листовката. На мястото на инжектиране наложете студен пакет (не директно лед).

БЕЛЕЖКА ЗА ЛЕКАРЯ: Преди употреба прочети листовката.

10. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

След пробиване, използвайте до 28 дни.

Дата на изхвърляне.....

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се пази от пряка слънчева светлина.

12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Унищожете остатъчните материали в съответствие с изискванията на местното законодателство.

13. НАДПИСЪТ „САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА“ И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО

Само за ветеринарномедицинска употреба.

Да се отпуска само по лекарско предписание.

14. НАДПИСЪТ „ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА“

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни за страната.

16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП

Да се попълни за страната.

17. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

В. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА ЗА:

Име на продукта (да се попълни за страната)

1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба:

Да се попълни за страната

Производител, отговорен за освобождаване на партидата:

Да се попълни за страната

2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Да се попълни за страната

3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

Тилмикозин 300 mg/ml

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Говеда

Лечение на говежда респираторна болест, свързана с *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*.

Лечение на интердигитална некробацилоза.

Овце

Лечение на инфекции на респираторния тракт, причинени от *Mannheimia haemolytica* и *Pasteurella multocida*.

Лечение на копитен гнилец при овце, причинено от *Dichelobacter nodosus* и *Fusobacterium necrophorum*.

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

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се прилага интравенозно.

Да не се прилага интрамускулно.

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

Да не се прилага на примати.

Да не се прилага на прасета.

Да не се прилага на коне и магарета.

Да не се прилага на кози.

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

6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ

Понякога може да се появи мек дифузен оток на мястото на инжектиране, но той изчезва за пет - осем дни. В редки случаи са наблюдавани лежане, некоординираност и конвулсии.

Наблюдавани са смъртни случаи на говеда след единична интравенозна инжекция от 5 mg/kg телесна маса и след подкожно инжектиране на дози от 150 mg/kg телесна маса на интервали от 72 часа. При прасета интрамускулна инжекция от 20 mg/kg телесна маса е причинила смърт. Овцете умират след единична интравенозна инжекция от 7,5 mg/kg телесна маса.

Ако забележите някакво сериозно въздействие или други ефекти, вследствие от употребата на този ВМП, които не са описани в тази листовка, моля незабавно да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Говеда и овце.

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН(И) НА ПРИЛАГАНЕ

САМО ЗА ПОДКОЖНИ ИНЖЕКЦИИ.

Използвайте 10 mg тилмикозин на килограм телесна маса (отговарящо на 1 ml „името на продукта (да се попълни за страната)“ на 30 kg телесна маса).

Говеда:

Начин на приложение:

Изтеглете необходимата доза от флакона и отделете спринцовката от иглата, като оставите иглата във флакона. Когато трябва да се третират група животни, оставете иглата във флакона, за да изтеглите следващите дози. Обуздайте животното и вкарайте подкожно отделна игла на 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 на място на инжектиране.

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 на 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 на място на инжектиране.

9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Когато се използва продукта, трябва да се вземат предвид официалните, националните и регионалните антимикробни политики.

За да се избегне самоинжектиране, не използвайте оборудване за автоматично инжектиране. Употребата на продукта трябва да се базира на тест за поносимост.

Ако до 48 часа не се забележи подобрене, диагнозата трябва да бъде потвърдена.
Не допускайте въвеждането на замърсяване във флакона по време на употреба. Не използвайте „име на продукта (да се попълни за страната)“, ако забележите някакви чужди частици и/или променен външен вид.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Говеда:

Месо и вътрешни органи: 70 дни

Мляко: 36 дни

Ако продуктът се приложи на крави през сухия период или на бременни млечни юници, млякото не трябва да се консумира от хора до 36 дни след отелването.

Овце:

Месо и вътрешни органи: 42 дни

Мляко: 18 дни

Ако продуктът се приложи на овце през сухия период или на бременни млечни овце, млякото не трябва да се консумира от хора до 18 дни след оагнянето.

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Да се пази от пряка слънчева светлина.

Да не се използва след изтичане срока на годност, посочен върху етикета след „Годен до“.

Срок на годност след първото отваряне на контейнера: 28 дни

Не използвайте „име на продукта (да се попълни за страната)“, ако забележите някакви чужди частици и/или променен външен вид.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

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

Овце

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

Да не се прилага при агнета с тегло под 15 kg, защото има риск от токсичност при предозиране. Точното претегляне на агнетата е важно, за да се избегне предозиране. Употребата на спринцовка от 2 ml или по-малка би улеснила точното дозиране.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните:

Предупреждения за безопасност на оператора:

ИНЖЕКТИРАНЕТО НА ТИЛМИКОЗИН НА ХОРА МОЖЕ ДА БЪДЕ ФАТАЛНО
- БЪДЕТЕ ИЗКЛЮЧИТЕЛНО ВНИМАТЕЛНИ, ЗА ДА ИЗБЕГНЕТЕ СЛУЧАЙНО
САМОИНЖЕКТИРАНЕ И СЛЕДВАЙТЕ ТОЧНО ИНСТРУКЦИИТЕ ЗА
ПРИЛОЖЕНИЕ И РЪКОВОДСТВОТО ПО-ДОЛУ

- Този продукт трябва да се прилага само от ветеринарен хирург.

- Никога не носете спринцовка, пълна с „името на продукта (да се попълни за страната)“ с игла на нея. Иглата трябва да се слага на спринцовката само, когато спринцовката се пълни или се прилага инжекцията. По всяко друго време дръжте спринцовката и иглата отделно.
- Не използвайте оборудване за автоматично инжектиране.
- Убедете се, че животните са правилно обуздани, включително и тези наоколо.
- Не работете сам/а, когато използвате „името на продукта (да се попълни за страната)“.
- В случай на самоинжектиране **ВЕДНАГА ПОТЪРСЕТЕ МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ** и вземете със себе си флакона или листовката. На мястото на инжектиране наложете студен пакет (не директно лед).

Допълнителни предупреждения за безопасност на оператора:

- Избягвайте контакт с кожата и очите. Веднага изплакнете с вода всички пръски по кожата и очите.
- Може да причини чувствителност при контакт с кожата. Измивайте ръцете след употреба.

БЕЛЕЖКА ЗА ЛЕКАРЯ

ИНЖЕКТИРАНЕТО НА ТИЛМИКОЗИН НА ХОРА СЕ СВЪРЗВА С ФАТАЛЕН ИЗХОД.

Целта на токсичността е сърдечносъдовата система и тази токсичност може да се дължи на блокада на калциевите канали. Интрамускулното приложение на калциев хлорид може да се има предвид, само когато има положително потвърждение за излагане на тилмикозин.

При проучвания при кучета тилмикозин е довел до отрицателен инотропен ефект с последваща тахикардия и намаление на системното артериално кръвно налягане и артериалния пулс.

НЕ ДАВАЙТЕ АДРЕНАЛИН ИЛИ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧНИ АНТАГОНИСТИ КАТО ПРОПРАНОЛОЛ.

При прасета тилмикозин-индуцираната смъртност се увеличава от адреналин.

При кучета лечението с интравенозен калциев хлорид показва положителен ефект върху инотропното състояние на лявата камера и някои подобрения в налягането в кръвоносните съдове, и тахикардията.

Пред-клиничните данни и едно изолирано клинично съобщение предполагат, че инфузията на калциев хлорид може да върне в обратна посока предизвиканите от тилмикозин промени в кръвното налягане и сърдечната честота при хората.

Приложението на добутамин също трябва да се има предвид заради неговите положителни инотропни ефекти, макар че той не повлиява тахикардията.

Тъй като тилмикозин остава в тъканите за няколко дни, сърдечносъдовата система трябва да се следи внимателно и да се даде подкрепящо лечение.

На лекарите, лекуващи пациенти, изложени на това съединение, препоръчваме да обсъдят клиничното овладяване с Националната служба за информация за отровите на:

...съответен номер за страната (да се попълни за страната)

Бременност:

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност.

Прилага се само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

При говеда подкожни инжекции от 10, 30 и 50 mg/kg телесна маса, повторени 3 пъти с интервал от 72 часа, не причиняват смърт. Както се очаква, на мястото на инжектирането се образува оток. Единственото наблюдавано при аутопсия поражение е некроза на миокарда в групата, лекувана с 50 mg/kg телесна маса.

Дози от 150 mg/kg телесна маса, приложени подкожно с интервал от 72 часа, водят до смърт. Наблюдаван е оток на мястото на инжектиране, а при аутопсия лека некроза на миокардиума е единственото отчетено поражение. Други наблюдавани симптоми са: затруднение при движение, намален апетит и тахикардия.

При овце единичните инжекции (приблизително 30 mg/kg телесна маса) могат да причинят леко покачване на респираторната честота. По-високи дози (150 mg/kg телесна маса) причиняват атаксия, летаргия и невъзможност да се повдигне главата.

Стига се до смърт след единична интравенозна инжекция от 5 mg/kg телесна маса при говеда и 7,5 mg/kg телесна маса при овце.

Несъвместимости:

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

13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

ВМП не трябва да бъдат изхвърляни с битови отпадъци или отпадни води. Попитайте Вашия ветеринарен лекар какво да правите с ненужните ВМП. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Да се попълни за страната.

15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

„*името на продукта (да се попълни за страната)*“ се съдържа в 25 ml, 50 ml, 100 ml или 250 ml кехлибарени стъклени флакони (тип I или тип II), запечатани с гумен стопер и алуминиева капачка. Всеки флакон е пакетирани в картонена опаковка. Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.