

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Tilmovet 300 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła i owiec

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tylmikozyjna 300 mg

Substancja pomocnicze:

Glikol propylenowy (E1520) 250 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty roztwór o zabarwieniu od żółtego do bursztynowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło i owce

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Bydło

Leczenie chorób układu oddechowego bydła wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Leczenie nekrobacylezy szpary międzyrącznej.

Owce

Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Leczenie zakaźnej zanokcicy owiec wywołanej przez *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*.

Leczenie ostrego zapalenia gruczołu mlekowego wywołanego przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Przeciwwskazania

Nie podawać dożylnie.

Nie podawać domięśniowo.

Nie podawać jagniętom o masie mniejszej niż 15 kg.

Nie podawać ssakom z rzędu naczelnych.

Nie podawać świniom.

Nie podawać koniom i osłom.

Nie podawać kozłom.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Owce

Badania kliniczne nie wykazały wyleczenia bakteriologicznego owiec z ostrym zapaleniem gruczołu mlekowego wywołanym przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

Dokładne ważenie jagniąt jest ważne, aby uniknąć przedawkowania.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Stosowanie produktu powinno opierać się na badaniu podatności bakterii wyizolowanych od zwierzęcia. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na lokalnych (regionalnych, pozyskanych na poziomie gospodarstwa) informacjach epidemiologicznych na temat podatności bakterii docelowych.

Stosowanie produktu w sposób niezgodny z instrukcją zawartą w podsumowaniu charakterystyki produktu może zwiększać ryzyko występowania bakterii opornych na tilmikozynę i może zmniejszyć skuteczność leczenia innymi makrolidami, linkozamidami i streptograminą B ze względu na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej.

Należy unikać karmienia cieląt mlekiem odpadowym zawierającym pozostałości tilmikozyny do końca okresu karencji dla mleka (z wyjątkiem mleka kolostralnego), ponieważ mogłoby to spowodować wyselekcjonowanie bakterii opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe w obrębie mikroflory jelitowej cielęcia i zwiększyć wydalanie tych bakterii z kałem.

Przy stosowaniu produktu należy brać pod uwagę oficjalne, krajowe i regionalne zasady w zakresie środków przeciwbakteryjnych.

Nie podawać jagniętom o masie mniejszej niż 15 kg, ponieważ istnieje ryzyko toksyczności na skutek przedawkowania.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania:

ZANOTOWANO PRZYPADKI ŚMIERTELNE ZWIĄZANE Z WSTRZYKNIĘCIEM TYLMIKOZYNĄ CZŁOWIEKOWI — ZACHOWAĆ SZCZEGÓLNA OSTROŻNOŚĆ, ABY UNIKNĄĆ PRZYPADKOWEGO WSTRZYKNIĘCIA I POSTĘPOWAĆ ZGODNIE Z PONIŻSZYMI INSTRUKCJAMI I WSKAZÓWKAMI PODAWANIA

- Produkt ten powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nigdy nie przenosić strzykawki z Tilmovetem z założoną igłą. Igła powinna być zakładana na strzykawkę tylko w przypadku napełniania strzykawki lub wykonywania wstrzyknięcia. Strzykawkę i igłę należy trzymać oddzielnie przez cały czas.
- Nie stosować automatycznych wstrzykiwaczy.
- Upewnić się, że zwierzęta, w tym zwierzęta znajdujące się w pobliżu, są odpowiednio unieruchomione.
- W przypadku stosowania Tilmovetu nie należy pracować samodzielnie.

- W przypadku samowstrzyknięcia **SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM**. Zabrać ze sobą fiolkę lub ulotkę informacyjną. Na miejsce wstrzyknięcia przyłożyć zimny kompres (nie stosować bezpośrednio lodu).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania:

- Unikać kontaktu ze skórą i oczami. W przypadku rozprysku do oka lub na skórę natychmiast spłukać wodą.
- Może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą. Myć ręce po użyciu.

INFORMACJA DLA LEKARZA

WSTRZYKNIECIE TYLMIKOZYNY U LUDZI MOŻE BYĆ ŚMIERTELNE.

Celem toksyczności jest układ sercowo-naczyniowy, a toksyczność ta może być spowodowana blokadą kanału wapniowego. Dożylnie podanie chlorku wapnia należy brać pod uwagę tylko w przypadku pozytywne potwierdzonego narażenia na działanie tylnikozyny.

W badaniach na psach tylnikozyna wywoływała ujemny efekt inotropowy powodujący tachykardię oraz obniżenie systemowego ciśnienia tętniczego krwi i ciśnienia tętna w aorcie.

NIE PODAWAĆ ADRENALINY ANI ANTAGONISTÓW RECEPTORÓW BETA–ADRENERGICZNYCH TAKICH JAK PROPRANOLOL.

U świń śmiertelność wywołana przez tylnikozynę jest wzmocniona przez adrenalinę.

U psów wykazano korzystny wpływ chlorku wapnia podanego dożylnie na stan inotropowy lewej komory oraz poprawę ciśnienia tętniczego i częstoskurczu.

Dane przedkliniczne i sporadyczne przypadki kliniczne sugerują, że wlew chlorku wapnia może częściowo przeciwdziałać zmianom ciśnienia tętniczego krwi i tętna u ludzi wywołanym przez tylnikozynę.

Można również rozważyć podanie dobutaminy ze względu na dodatnie działanie inotropowe, mimo braku wpływu na częstoskurcz.

Ponieważ tylnikozyna utrzymuje się w tkankach przez kilka dni, wymaga ścisłego monitorowania układu krążenia i zastosowania leczenia wspomagającego.

Zaleca się, aby lekarze prowadzący pacjentów narażonych na działanie tego związku konsultowali leczenie z Krajowym Ośrodkiem Informacji o Zatruciach: +48 42 657 99 00; +48 42 631 47 67.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Sporadycznie może wystąpić obrzęk tkanek miękkich w okolicy wstrzyknięcia, który ustępuje w ciągu 5 – 8 dni. W rzadkich przypadkach obserwowano pokładanie, brak koordynacji i drgawki.

Po jednym podaniu dożylnym dawki 5 mg/kg masy ciała oraz po podskórnym podawaniu dawek 150 mg/kg masy ciała w odstępach 72-godzinnych obserwowano zgon bydła. U świń zgon obserwowano po domięśniowym podaniu dawki 20 mg/kg masy ciała. Zgon owiec następował po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 7,5 mg/kg masy ciała.

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży nie zostało określone.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U niektórych gatunków obserwowano interakcje pomiędzy makrolidami i jonoforami.

Tylmikozyzna może zmniejszać aktywność antybakteryjną antybiotyków beta-laktamowych. Nie stosować jednocześnie z bakteriostatycznymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego.

Stosować w jednokrotnym podaniu 10 mg tylmikozyzny na 1 kg masy ciała (co odpowiada 1 ml Tilmovetu na 30 kg masy ciała).

Bydło:

sposób podawania:

W celu zagwarantowania prawidłowego dawkowania należy jak najdokładniej ustalić masę ciała, aby uniknąć przedawkowania.

Pobrać właściwą dawkę z fiolki i zdjąć igłę ze strzykawki, pozostawiając igłę w fiolce. W przypadku podawania leku grupie zwierząt igłę należy pozostawić w fiolce do pobierania kolejnych dawek. Unieruchomić zwierzę i włożyć podskórną osobną igłę w miejscu wstrzyknięcia, najlepiej w fałd skórny klatki piersiowej za łopatką. Przymocować strzykawkę do igły i wstrzyknąć lek w podstawę fałdu skórno. Nie podawać więcej niż 20 ml do jednego miejsca wstrzyknięcia.

Owce:

sposób podawania:

Dokładne ważenie jagniąt jest ważne, aby uniknąć przedawkowania. Zastosowanie strzykawkę o pojemności 2 ml lub mniejszej ułatwia dokładne dawkowanie leku.

Pobrać właściwą dawkę z fiolki i zdjąć igłę ze strzykawki, pozostawiając igłę w fiolce. Unieruchomić owcę opierając się o nią własnym ciałem i włożyć osobną igłę podskórną w miejsce wstrzyknięcia, czyli w fałd skórny klatki piersiowej za łopatką. Przymocować strzykawkę do igły i wstrzyknąć lek w podstawę fałdu skórno. Nie podawać więcej niż 2 ml do jednego miejsca wstrzyknięcia.

W przypadku braku poprawy po upływie 48 godzin należy potwierdzić diagnozę.

Unikać wprowadzania zanieczyszczeń do zawartości fiolki podczas iniekcji. Fiolkę należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek obcych i/lub nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W przypadku zaobserwowania takich oznak fiolkę należy poddać utylizacji.

Opakowania nie zamykać więcej niż 15 razy. Aby zapobiec nadmiernemu zużyciu korka, należy stosować odpowiednie urządzenie do wielokrotnego dawkowania.

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

U bydła nie stwierdzono zgonów po podaniu trzech iniekcji podskórnych w dawkach 10, 30 i 50 mg/kg masy ciała w odstępach 72 godzin. Zgodnie z oczekiwaniami, w miejscu wstrzyknięcia zaobserwowano obrzęk. Jediną zmianą obserwowaną w badaniu sekcyjnym była martwica mięśnia sercowego w grupie otrzymującej dawkę 50 mg/kg masy ciała.

Dawki 150 mg/kg masy ciała podawane podskórną w odstępach 72 godzin powodowały zgon. Obserwowano obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, natomiast jedyną zmianą obserwowaną w badaniu sekcyjnym była nieznaczna martwica mięśnia sercowego. Inne obserwowane objawy obejmowały: trudności w poruszaniu, zmniejszony apetyt i częstoskurcz.

U owiec podanie pojedynczej dawki (ok. 30 mg/kg masy ciała) może wywoływać nieznacznie przyspieszony oddech. Wyższe dawki (150 mg/kg masy ciała) wywoływały ataksję, letarg oraz niemożność uniesienia łba.

Zgony były obserwowane po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 5 mg/kg masy ciała u bydła oraz dawki 7,5 mg/kg masy ciała u owiec.

4.11 Okres(y) karencji

Bydło:

Tkanki jadalne: 70 dni

Mleko: 36 dni

W przypadku podawania produktu krowom w okresie zasuszenia lub ciężarnym jałówkom ras mlecznych (zgodnie z treścią punktu 4.7 powyżej), mleko nie powinno być spożywane przez ludzi do 36 dni po wycieleniu.

Owce:

Tkanki jadalne: 42 dni

Mleko: 18 dni

W przypadku podawania produktu maciorkom w okresie zasuszenia lub ciężarnym maciorkom (zgodnie z punktem 4.7 powyżej), mleko nie powinno być spożywane przez ludzi do 18 dni po wykoceniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna:

Środki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego, makrolidy, tilmikozyna

Kod ATCvet: QJ01FA91

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tilmikozyna jest antybiotykiem półsyntetycznym z grupy makrolidów o działaniu głównie bakteriobójczym. Uważa się, że ma wpływ na syntezę białek. Wykazuje działanie bakteriostatyczne, lecz w dużych stężeniach może mieć działanie bakteriobójcze. Działanie bakteriobójcze głównie dotyczy mikroorganizmów Gram-dodatnich oraz niektórych Gram-ujemnych i mykoplazm izolowanych od bydła i owiec. Działanie leku zostało wykazane w szczególności w odniesieniu do następujących drobnoustrojów:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* i *Mycoplasma* izolowanych od bydła i owiec.

Minimalne stężenie hamujące (MIC) mierzone w wyizolowanych niedawno (2009 – 2012) szczepach europejskich pochodzących od bydła z chorobami dróg oddechowych.

Gatunki bakterii	Zakres 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

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) ustanowił kryteria interpretacji skuteczności tilmikozyny wobec *M. haemolytica* pochodzenia bydłowego dotyczące konkretnie choroby dróg oddechowych bydła: ≤ 8 µg/ml = wrażliwość, 16 µg/ml = wartości pośrednie oraz 32 µg/ml = oporność. CLSI nie posiada obecnie kryteriów interpretacyjnych dla *P. multocida* pochodzenia bydłowego, jednakże posiada kryteria interpretacyjne dla *P. multocida* pochodzenia wieprzowego, w szczególności w związku z chorobami układu oddechowego świń, jako ≤ 16 µg/ml = podatne i ≥ 32 µg/ml = odporne.

Dowody naukowe sugerują, że makrolidy wykazują działanie synergistyczne z układem odpornościowym żywiciela. Wydaje się, że makrolidy wzmacniają właściwości bakteriobójcze fagocytów.

Po doustnym lub pozajelitowym podaniu tylmikozyzny toksyczność narządowa dotyczy głównie serca. Główne skutki sercowe obejmują przyspieszone tętno (częstoskurcz) oraz obniżenie kurczliwości (ujemny efekt inotropowy). Toksyczność sercowo-naczyniowa może być wynikiem blokady kanału wapniowego.

U psów leczenie CaCl_2 wykazało działanie inotropowo dodatnie na lewą komorę po podaniu tylmikozyzny oraz pewne zmiany w zakresie ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca.

Dobutamina częściowo niweluje skutki ujemnego działania inotropowego wywołanego przez podanie tylmikozyzny psom. Antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, np. propranolol, nasilają ujemny efekt inotropowy tylmikozyzny u psów.

Domięśniowe podanie świniom 10 mg tylmikozyzny/kg masy ciała wywoływało przyspieszony oddech, wymioty i drgawki; dawka 20 mg/kg masy ciała powodowała zgon w 3 z 4 przypadków, natomiast dawka 30 mg/kg masy ciała wywołała zgon wszystkich 4 badanych świń. Dożylne podanie 4,5-5,6 mg tylmikozyzny/kg masy ciała, a następnie dożylne podanie 1 ml epinefryny (1/1000) od 2 do 6 razy wywołało zgon wszystkich 6 badanych świń. Wszystkie świnię, którym podano dożylnie 4,5-5,6 mg tylmikozyzny/kg masy ciała bez podawania epinefryny, przeżyły. Wyniki te sugerują, że dożylne podawanie epinefryny może być przeciwwskazane.

Zaobserwowano oporność krzyżową między tylmikozyzną i innymi makrolidami oraz linkomycyną.

Makrolidy powstrzymują syntezę białkową poprzez odwracalne wiązanie z podjednostką rybosomalną 50S. Namnażanie bakterii powstrzymywane jest poprzez indukcję rozdzielania peptydyl tRNA od rybosomu w trakcie fazy elongacji. Metylaza rybosomalna, zakodowana genem erm może przyspieszyć oporność na makrolidy poprzez zmianę miejsca wiązania rybosomalnego. Gen kodujący mechanizm pompy efluksowej, mef, także powoduje umiarkowaną oporność. Oporność jest również wywoływana pompą efluksową, która aktywnie oczyszcza komórki z makrolidów. W takim zjawisku pompy efluksowej chromosomalnie pośredniczą geny określane jako acrAB.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja: przeprowadzonych zostało kilka badań. Wyniki wykazały, że po podskórnym podaniu bydłu i owcom do grzbietowo-bocznej części klatki piersiowej zgodnie z zaleceniami, główne parametry były następujące:

	Dawka	Tmaks	Cmaks
Bydło: Nowonarodzone cielęta	10 mg/kg masy ciała	1 godzina	1,55 µg/ml
Bydło w tuczarni	10 mg/kg masy ciała	1 godzina	0,97 µg/ml
Owce: Zwierzęta o masie 40 kg	10 mg/kg masy ciała	8 godziny	0,44 µg/ml
Zwierzęta o masie 28 – 50 kg	10 mg/kg masy ciała	8 godziny	1,18 µg/ml

Dystrybucja: po podaniu podskórnym tylnikozyna jest rozprowadzana po całym organizmie, lecz szczególnie wysokie stężenie jest notowane w płucach.

Biotransformacja: powstaje kilka metabolitów, z których głównym jest T1 (N-demetylo-tylnikozyna). Jednak większość tylnikozyny jest wydalana w niezmienionej postaci.

Eliminacja: po wstrzyknięciu podskórnym tylnikozyna jest wydalana głównie w kale za pośrednictwem żółci, lecz niewielka część jest również wydalana w moczu. Okres półtrwania po wstrzyknięciu podskórnym u bydła wynosi 2 – 3 dni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy (E1520)
Kwas fosforowy stężony (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolki z oranżowego szkła typu I o pojemności 25 ml, fiolki z oranżowego szkła typu II o pojemności 50 ml, 100 ml i 250 ml, zamknięte korkami z gumy bromobutylowej typu I i aluminiowymi kapslami, pakowane w pudełka tekturowe. Pudełko zawiera jedną fiolkę. Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.
Produktu leczniczego weterynaryjnego nie należy utylizować przez wylewanie do ścieków ani kanalizacji.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
Belgia

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

3162/22

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04/04/2022

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB
STOSOWANIA**

Nie dotyczy