

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Tildosin 250 mg/ml roztwór do podania w wodzie do picia/w mleku dla bydła, świń, kur i indyków
Tildosin 250 mg/ml solution for use in drinking water/milk for cattle, pigs, chickens and turkeys (AT, BE, CY, DE, DK, EL, FR, IT, NL, RO)
Pulmovet 250 mg/ml solution for use in drinking water/milk for cattle, pigs, chickens and turkeys (ES, EE, IE, LT, LV, UK(NI))

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tylmikozyjna (w postaci tylmikozyzny fosforanu): 250 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego
Galusan propylu (E310)	0,2 mg
Disodu edetynian	2,0 mg
Kwas fosforowy, stężony (do ustalenia pH)	
Woda oczyszczona	

Klarowny roztwór koloru żółtego do brązowego.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło (z nierozwiniętą funkcją przedżołądków), świnię, kury (z wyjątkiem kur niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi) i indyki.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Cieleta: Leczenie i metafilaktyka bydlęcej choroby dróg oddechowych wywołanej przez *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* i *M. dispar* wrażliwych na tylmikozyne.

Świnie: Leczenie i metafilaktyka choroby dróg oddechowych wywołanej przez *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Mycoplasma hyopneumoniae* wrażliwych na tylmikozyne.

Kury: Leczenie i metafilaktyka choroby dróg oddechowych wywołanej przez *Mycoplasma gallisepticum* i *M. synoviae* wrażliwych na tylmikozyne.

Indyki: Leczenie i metafilaktyka choroby dróg oddechowych wywołanej przez *Mycoplasma gallisepticum* i *M. synoviae* wrażliwych na tylmikozyne.

Przed użyciem weterynaryjnego produktu leczniczego należy potwierdzić obecność choroby w grupie/stadzie.

3.3 Przeciwwskazania

Nie należy dopuszczać do picia wody zawierającej tylmikozyne przez konie i inne koniowate.

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

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Ważne: Produkt należy rozcieńczyć przed podaniem zwierzętom.

Świnie, kury i indyki: Należy monitorować spożycie wody w celu zapewnienia odpowiedniego dawkowania. W przypadku, gdy spożycie wody nie odpowiada ilościom, dla których obliczono zalecane stężenia, należy dostosować stężenie weterynaryjnego produktu leczniczego w taki sposób, aby zwierzęta przyjmowały zalecaną dawkę, lub rozważyć zastosowanie innego weterynaryjnego produktu leczniczego.

W wyniku choroby przyjmowanie weterynaryjnego produktu leczniczego przez zwierzęta może ulec zmianie. W przypadku spożycia mniejszej ilości wody lub preparatu mlekozastępczego zwierzęta powinny być leczone pozajelitowo z zastosowaniem odpowiedniego produktu do wstrzykiwań.

Należy unikać wielokrotnego stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego poprzez ulepszenie metod zarządzania oraz dokładne czyszczenie i dezynfekcję.

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego niezgodnie z instrukcjami zawartymi w ChWPL może skutkować zwiększeniem rozpowszechnienia bakterii opornych na tilmikozynę i zmniejszeniem skuteczności leczenia innymi makrolidami, linkozamidami i streptograminą B ze względu na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Wyłącznie do stosowania doustnego. Zawiera disodu edetynian; nie wstrzykiwać.

Weterynaryjny produkt leczniczy należy stosować wyłącznie w oparciu o wynik badania wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierzęcia. Jeśli nie jest to możliwe, terapia powinna być oparta na lokalnych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) informacjach epidemiologicznych na temat wrażliwości bakterii wywołujących chorobę.

Przy stosowaniu weterynaryjnego produktu leczniczego należy uwzględniać oficjalne krajowe i regionalne zalecenia dotyczące stosowania substancji przeciwdrobnoustrojowych.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Tilmikozyna może wywoływać podrażnienie. Makrolidy, takie jak tilmikozyna, mogą również powodować nadwrażliwość (alergie) po wstrzyknięciu, wdychaniu, spożyciu lub kontakcie ze skórą bądź oczami. Nadwrażliwość na tilmikozynę może prowadzić do reakcji krzyżowych na inne makrolidy i odwrotnie. Reakcje alergiczne na te substancje mogą czasem być poważne i dlatego należy unikać bezpośredniego kontaktu.

Aby uniknąć narażenia podczas przygotowywania roztworu leczniczego lub preparatu mlekozastępczego, należy używać kombinezonu, okularów ochronnych i nieprzepuszczalnych rękawic. Nie należy spożywać posiłków, pić ani palić tytoniu podczas stosowania tego weterynaryjnego produktu leczniczego. Po użyciu umyć ręce.

Po przypadkowym połknięciu należy natychmiast przemyć usta wodą, zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie. W razie przypadkowego kontaktu ze skórą należy dokładnie zmyć produkt mydłem i wodą. W razie przypadkowego kontaktu z oczami należy przepłukać oczy dużą ilością czystej, bieżącej wody.

Nie należy używać weterynaryjnego produktu leczniczego w przypadku uczulenia na składniki weterynaryjnego produktu leczniczego.

W przypadku pojawienia się objawów chorobowych po ekspozycji na weterynaryjny produkt leczniczy, takich jak wysypka skórna, należy zwrócić się o pomoc lekarską, pokazując niniejsze ostrzeżenie. Wystąpienie poważniejszych objawów, takich jak obrzęk twarzy, warg lub powiek bądź trudności w oddychaniu, wymaga natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło, świnię, kury i indyki:

Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):	Zmniejszone spożycie wody
---	---------------------------

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego lub jego lokalnego przedstawiciela za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się na etykiecie.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża, laktacja i okres nieśności:

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży, laktacji lub nieśności nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tylmikozyne może osłabiać działanie przeciwbakteryjne antybiotyków beta-laktamowych. Produktu nie należy stosować jednocześnie z bakteriostatycznymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Wyłącznie do stosowania doustnego. Przed podaniem weterynaryjnego produktu leczniczego należy rozcieńczyć w wodzie do picia (świnie, kury, indyki) lub w preparacie mlekozastępczym (cielęta).

Cielęta: 12,5 mg tylmikozyne/kg masy ciała (tj. 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego na 20 kg m.c.), dwa razy na dobę, przez 3–5 kolejnych dni.

Świnie: 15–20 mg tylmikozyne/kg masy ciała/dobę (tj. 6–8 ml weterynaryjnego produktu leczniczego na 100 kg m.c. na dobę), przez 5 kolejnych dni, co można osiągnąć przez dodanie 200 mg tylmikozyne na litr (80 ml weterynaryjnego produktu leczniczego na 100 litrów).

Kury: 15–20 mg tylnikozyny/kg masy ciała/dobę (tj. 6–8 ml weterynaryjnego produktu leczniczego na 100 kg m.c. na dobę), przez 3 kolejne dni, co można osiągnąć przez dodanie 75 mg tylnikozyny na litr (30 ml weterynaryjnego produktu leczniczego na 100 litrów).

Indyki: 10-27 mg tylnikozyny/kg masy ciała/dobę (tj. 4-11 ml weterynaryjnego produktu leczniczego na 100 kg m.c. na dobę), przez 3 kolejne dni, co można osiągnąć przez dodanie 75 mg tylnikozyny na litr (30 ml weterynaryjnego produktu leczniczego na 100 litrów).

Na podstawie zalecanej dawki oraz liczby i masy ciała leczonych zwierząt należy obliczyć dokładne stężenie weterynaryjnego produktu leczniczego na dany dzień według poniższego wzoru:
$$\text{ml weterynaryjnego produktu leczniczego na litr wody do picia na dobę} = [\text{ml weterynaryjnego produktu leczniczego na kg masy ciała na dobę} \times \text{średnia masa ciała (kg) leczonych zwierząt}] / \text{średnie dzienne spożycie wody (l/zwierzę)}.$$

Jedna butelka weterynaryjnego produktu leczniczego o pojemności 960 ml wystarcza do przygotowania produktu leczniczego w 1200 litrach wody do picia dla świń lub 3200 litrach wody do picia dla kur lub indyków. Jeden kanister o pojemności 5040 ml wystarcza do przygotowania produktu leczniczego w 6300 litrach wody do picia dla świń lub 16 800 litrach wody do picia dla kur lub indyków.

Jedna butelka weterynaryjnego produktu leczniczego o pojemności 960 ml i kanister o pojemności 5040 ml wystarczają do przygotowania produktu leczniczego w preparacie mlekozastępczym dla odpowiednio 48 do 80 oraz 252 do 420 cieląt o masie ciała 40 kg, w zależności od czasu trwania leczenia.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia. Wymaganą dawkę należy odmierzyć za pomocą odpowiednio skalibrowanego sprzętu pomiarowego. Należy przygotować roztwór leczniczy tylko w ilości wystarczającej do pokrycia dobowego zapotrzebowania.

Przez cały czas trwania leczenia roztwór leczniczy powinien być jedynym źródłem wody do picia dla zwierząt.

Spożycie wody należy często monitorować w trakcie leczenia.

Po zakończeniu okresu leczenia system podawania wody należy odpowiednio wyczyścić, aby uniknąć przyjęcia subterapeutycznych ilości substancji czynnej.

Świeży roztwór leczniczy należy przygotowywać raz na 24 godziny. Świeży preparat mlekozastępczy zawierający weterynaryjny produkt leczniczy należy przygotowywać raz na 6 godzin.

Przed użyciem weterynaryjny produkt leczniczy należy rozcieńczyć wodą lub preparatem mlekozastępczym, a stężenie wstępnie rozcieńczonego roztworu nie powinno przekraczać 200 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/litr (tj. 1 na 5). Najniższe stężenie weterynaryjnego produktu leczniczego, przy którym można zapewnić stabilność, wynosi 0,3 ml weterynaryjnego produktu leczniczego /litr wody do picia oraz 0,7 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/litr preparatu mlekozastępczego.

Przyjmowanie roztworu leczniczego/ preparatu mlekozastępczego zależy od stanu klinicznego zwierząt. W celu uzyskania właściwej dawki konieczne może być odpowiednie dostosowanie stężenia tylnikosyny.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

Nie zaobserwowano objawów przedawkowania, z wyjątkiem niewielkiego zmniejszenia spożycia mleka u cieląt otrzymujących dwa razy na dobę dawki 5-krotnie przekraczające maksymalną zalecaną dawkę lub otrzymujących leczenie dwukrotnie dłużej od zalecanego czasu trwania leczenia.

Gdy świniom podaje się wodę do picia zawierającą 300 lub 400 mg tilmikozyny/litr (co odpowiada 22,5–40 mg tilmikozyny/kg masy ciała, czyli 1,5–2 razy więcej niż zalecane stężenie) u zwierząt często obserwuje się zmniejszone spożycie wody. Choć ma to samoograniczający wpływ na spożycie tilmikozyny, to jednak w ekstremalnych okolicznościach może doprowadzić do odwodnienia. W celu skorygowania takiej sytuacji należy odstawić roztwór leczniczy i zastąpić go świeżą wodą bez dodatku weterynaryjnego produktu leczniczego.

Nie zaobserwowano objawów przedawkowania u kur otrzymujących wodę do picia zawierającą tilmikozynę w dawkach do 375 mg/litr (co odpowiada 75–100 mg tilmikozyny/kg masy ciała lub ilości 5 razy większej niż zalecana dawka) przez 5 dni; codzienne podawanie 75 mg tilmikozyny/litr (co odpowiada maksymalnej zalecanej dawce) przez 10 dni spowodowało zmniejszenie konsystencji kału.

Nie zaobserwowano objawów przedawkowania u indyków otrzymujących wodę do picia zawierającą tilmikozynę w dawkach do 375 mg/litr (co odpowiada 50–135 mg tilmikozyny/kg masy ciała lub ilości 5 razy większej niż zalecana dawka) przez 3 dni; codzienne podawanie 75 mg tilmikozyny/litr (co odpowiada maksymalnej zalecanej dawce) przez 6 dni również nie spowodowało żadnych objawów przedawkowania.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Cielęta:	tkanki jadalne: 42 dni.
Świnie:	tkanki jadalne: 14 dni.
Kury:	tkanki jadalne: 12 dni.
Indyki:	tkanki jadalne: 19 dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować na 2 tygodnie przed rozpoczęciem okresu nieśności.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet:

QJ01FA91

4.2 Dane farmakodynamiczne

Tilmikozyna jest półsyntetycznym antybiotykiem z grupy makrolidów; uważa się, że zaburza on syntezę białek. Wykazuje działanie bakteriostatyczne, ale w wysokich stężeniach może być bakteriobójczy.

Tilmikozyna wykazuje aktywność głównie wobec bakterii Gram-dodatnich, a także wobec niektórych bakterii Gram-ujemnych i Mykoplazm. W szczególności wykazano aktywność tego antybiotyku przeciwko następującym drobnoustrojom:

- Cielęta: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* i *M. dispar*.
- Świnie: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Mycoplasma hyopneumoniae*
- Kury i indyki: *Mycoplasma gallisepticum* i *Mycoplasma synoviae*

Stężenia graniczne wg NCCLS	oporność	pośrednia wrażliwość	wrażliwość
Bydło – <i>Pasteurella</i> spp.	$\geq 32 \mu\text{g/ml}$	$16 \mu\text{g/ml}$	$\leq 8 \mu\text{g/ml}$
Świnie – <i>Pasteurella multocida</i>	$\geq 32 \mu\text{g/ml}$		$\leq 16 \mu\text{g/ml}$
Świnie – <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	$\geq 32 \mu\text{g/ml}$		$\leq 16 \mu\text{g/ml}$

Dane naukowe pokazują, że makrolidy wykazują działanie synergiczne z układem odpornościowym organizmu gospodarza. Makrolidy wydają się wzmacniać działanie bakteriobójcze fagocytów. Wykazano, że tylmikozyne hamuje *in vitro* namnażanie wirusa zespołu rozrodczo-oddechowego świń w makrofagach pęcherzykowych w sposób zależny od dawki.

Zaobserwowano oporność krzyżową pomiędzy tylmikozyzną a innymi makrolidami oraz linkomycyną. Makrolidy hamują syntezę białek poprzez odwracalne wiązanie z podjednostką 50S rybosomu. Namnażanie bakterii jest hamowane w wyniku indukowania rozdzielania peptydylo-tRNA od rybosomu w fazie elongacji.

Metylaza rybosomalna kodowana przez gen *erm* może prowadzić do powstania oporności na makrolidy poprzez zmianę miejsca wiązania rybosomalnego.

Gen kodujący mechanizm aktywnego usuwania antybiotyku z komórki, *mef*, także prowadzi do powstania średniego stopnia oporności.

Do powstania oporności prowadzi również pompa efluksowa, która aktywnie usuwa makrolid z komórek. Ta pompa efluksowa jest determinowana przez geny chromosomalne zwane genami *acrAB*.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Choć stężenia tylmikozyne w krwi są niskie, występuje zależna od pH kumulacja tylmikozyne w makrofagach w tkance w stanie zapalnym.

Cielęta: Już 6 godzin po podaniu doustnym 25 mg tylmikozyne/kg masy ciała/dobę w preparacie mlekozastępczym średnie stężenie substancji czynnej wykryte w tkance płucnej wynosiło 3,1 $\mu\text{g/g}$. Po 78 godzinach od rozpoczęcia leczenia stężenie tylmikozyne w tkance płuc wynosiło 42,7 $\mu\text{g/g}$. Terapeutycznie skuteczne stężenia tylmikozyne wykrywano do 60 godzin od czasu podania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Świnie: Po podaniu doustnym 200 mg tylmikozyne/litr wody do picia średnie stężenia substancji czynnej wykryte w tkance płucnej, makrofagach pęcherzykowych i nabłonku oskrzelowym 5 dni po rozpoczęciu leczenia wynosiły odpowiednio 1,44 $\mu\text{g/ml}$, 3,8 $\mu\text{g/ml}$ i 7,4 $\mu\text{g/g}$.

Drób: Już 6 godzin po podaniu doustnym 75 mg tylmikozyne/litr wody do picia średnie stężenia substancji czynnej wykryte w tkance płuc i pęcherzyków wynosiły odpowiednio 0,63 $\mu\text{g/g}$ i 0,30 $\mu\text{g/g}$. Po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia stężenia tylmikozyne w tkance płuc i pęcherzyków wynosiły odpowiednio 2,3 $\mu\text{g/g}$ i 3,29 $\mu\text{g/g}$.

Indyki: Po podaniu doustnym 75 mg tylmikozyne/litr wody do picia średnie stężenia substancji czynnej wykryte w tkance płucnej, tkance worka powietrznego i w osoczu 5 dni po rozpoczęciu leczenia wynosiły odpowiednio 1,89 $\mu\text{g/ml}$, 3,71 $\mu\text{g/ml}$ i 0,02 $\mu\text{g/g}$. Najwyższe średnie stężenie tylmikozyne wykryte w tkance płucnej wynosiło 2,19 $\mu\text{g/g}$ po 6 dniach, w tkance worka powietrznego – 4,18 $\mu\text{g/g}$ po 2 dniach, a w osoczu – 0,172 $\mu\text{g/g}$ po 3 dniach.

Wpływ na środowisko

Substancja czynna, tylmikozyne, utrzymuje się w glebie.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

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

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 miesiące.

Okres ważności po rozcieńczeniu w wodzie do picia: 24 godziny.

Okres ważności po rozcieńczeniu w preparacie mlekozastępczym: 6 godzin.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Chronić przed mrozem. Chronić przed światłem.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

- Butelki z polietylenu o dużej gęstości z zakrętką z polietylenu o małej gęstości, zawierające 960 ml weterynaryjnego produktu leczniczego;

- Kanister z polietylenu o dużej gęstości z zakrętką z polietylenu o dużej gęstości, zawierający 5040 ml weterynaryjnego produktu leczniczego.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania nieużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dopharma Research B.V.

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

2816/18

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24/09/2018

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

13/11/2023

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).