

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Tildoket 300 mg/ml + 90 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

KEYTIL 300 mg/ml + 90 mg/ml solution for injection (AT, BE, CZ, DE, ES, IE, IT, NL, PT, SK)

TILDOKET 300 mg/ml + 90 mg/ml solution for injection (LT, LV, RO,)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancje czynne:

Tylmikozyjna.....300 mg

Ketoprofen.....90 mg

Substancje pomocnicze:

Alkohol benzylowy (E1519)0,04 ml

Butylohydroksytoluen (E321)0,05 mg

Galusan propylu (E310).....0,05 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Żółto-brązowy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło (cielęta ≤ 330 kg)

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Leczenie chorób dróg oddechowych bydła (bovine respiratory disease – BRD) związanych z gorączką wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* wrażliwe na tylmikozyne.

4.3 Przeciwwskazania

Nie podawać dożylnie.

Nie podawać domięśniowo.

Nie podawać ssakom z rzędu naczelnych, świniom, kozom ani koniom.

Nie podawać zwierzętom ze zmianami żołądkowo-jelitowymi, skazą krwotoczną, zaburzeniami obrazu krwi, upośledzoną funkcją wątroby, serca lub nerek.

Nie stosować innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jednocześnie ani w ciągu 24 godzin.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Brak

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Podczas stosowania tego produktu leczniczego weterynaryjnego należy uwzględnić oficjalne, krajowe i regionalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków.

Jeśli to tylko możliwe, stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego należy opierać wyłącznie na wynikach badania wrażliwości bakterii.

Użycie produktu niezgodnie z instrukcjami podanymi w charakterystyce produktu leczniczego weterynaryjnego (ChPLW) może spowodować wzrost występowania bakterii opornych na tylmikozyne i tym samym zmniejszyć skuteczność leczenia innymi makrolidowymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi ze względu na rozwój potencjalnej oporności krzyżowej.

Nie przekraczać podanej dawki ani okresu leczenia.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u zwierząt odwodnionych, z hipowolemią lub niedociśnieniem tętniczym, ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia wzrostu nefrotoksyczności.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Ostrzeżenia dla osoby podającej produkt:

**WSTRZYKNIĘCIE TYLMIKOZYNY CZŁOWIEKOWI MOŻE BYĆ ŚMIERTELNE
– NALEŻY STOSOWAĆ NAJWYŻSZE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI, ABY UNIKAĆ
PRZYPADKOWEJ SAMOINIEKCJI ORAZ DOKŁADNIE PRZESTRZEGAĆ
INSTRUKCJI PODAWANIA I PONIŻSZYCH WYTYCZNYCH**

- Niniejszy produkt leczniczy weterynaryjny powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nigdy nie należy przenosić strzykawki z produktem leczniczym weterynaryjnym z zamocowaną igłą. Igła powinna być zamocowana do strzykawki wyłącznie podczas napełniania strzykawki lekiem lub wykonywania wstrzyknięcia. Strzykawka i igła powinny być zawsze przechowywane osobno.
- Nie wolno używać autostrzykawk.
- Należy upewnić się, że zwierzęta, również te znajdujące się w pobliżu, są odpowiednio unieruchomione.
- Podczas podawania tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie należy pracować samodzielnie.
- W przypadku samoiniekcji należy NATYCHMIAST ZWRÓCIĆ SIĘ O POMOC LEKARSKĄ oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie. Na miejsce wstrzyknięcia należy nałożyć opatrunek chłodzący (nie nakładać bezpośrednio lodu).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa osoby podającej lek

Osoby o znanej nadwrażliwości na tylmikozyne lub ketoprofen, na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub na alkohol benzylowy powinny unikać kontaktu z produktem leczniczym weterynaryjnym.

Tylmikozyne może wywoływać poważne skutki dla serca, kojarzone z przypadkami śmiertelnymi.

Ketoprofen może wywoływać senność i zawroty głowy. Zachować ostrożność, aby uniknąć przypadkowej samoiniekcji i ekspozycji na skórę. Aby zapobiec samoiniekcji, nie używać autostrzykawk. Podczas pracy z produktem leczniczym weterynaryjnym należy używać osobistej odzieży i sprzętu ochronnego, na które składają się rękawice nieprzepuszczalne i okulary ochronne. Po przypadkowej iniekcji należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Ketoprofen może powodować wady wrodzone. Produkt leczniczy weterynaryjny nie powinien być podawany przez kobiety w ciąży.

Produkt działa lekko drażniąco na skórę i oczy. Unikać rozlania na skórę i oczy. W razie przypadkowego kontaktu ze skórą lub oczami przemyć dokładnie czystą wodą. Jeśli podrażnienie nie ustąpi, zwrócić się o pomoc lekarską.

Umyć ręce po użyciu produktu.

INFORMACJA DLA LEKARZA

ZANOTOWANO PRZYPADKI ŚMIERTELNE ZWIĄZANE Z WSTRZYKNIĘCIEM TYLMIKOZYNY CZŁOWIEKOWI

Toksyczność dotyczy układu krążenia i może być wywoływana zablokowaniem kanału wapniowego. Dożylnie podanie chlorku wapnia należy rozważyć wyłącznie w przypadku potwierdzenia narażenia na działanie tylnikozyny.

W badaniach przeprowadzonych u psów stwierdzono działanie inotropowe ujemne tylnikozyny prowadzące do częstoskurczu oraz obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

NIE PODAWAĆ ADRENALINY ANI LEKÓW BLOKUJĄCYCH RECEPTORY BETA-ADRENERGICZNE, NP. PROPRANOLOLU

U świń ryzyko zgonu w wyniku podania tylnikozyny wzrasta po podaniu adrenaliny.

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

Tylnikozyna utrzymuje się w tkankach przez kilka dni oraz wymaga ścisłego monitorowania układu krążenia, a także zastosowania leczenia wspomagającego.

Lekarzom opiekującym się pacjentami narażonymi na tą substancję zaleca się skonsultowanie postępowania klinicznego z Instytutem Medycyny Pracy w Łodzi tel. +48 42 657 99 00; +48 42 631 47 67

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Bardzo często obserwuje się miejscowy widoczny obrzęk o różnych rozmiarach w miejscu podania. Mikroskopowo obserwowano podostre włóknikowe lub przewlekłe zmiany włóknistego martwiczego zapalenia podskórnej tkanki tłuszczowej z obszarami zmineralizowanymi, wakuolami i obrzękami oraz powiązane reakcje ziarniniakowe. Zmiany te ustępują po okresie wynoszącym od 45 do 57 dni.

Podobnie jak w przypadku wszystkich NLPZ, ze względu na ich działanie hamujące syntezę prostaglandyny, istnieje możliwość wystąpienia u pewnych osobników nietolerancji ze strony żołądka lub nerek.

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 przypadki śmierci u bydła.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikających ze stosowania produktu.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno podawać w skojarzeniu lub w połączeniu z innymi NLPZ i glikokortykosteroidami lub w ciągu 24 godzin od podania innych NLPZ i glikokortykosteroidów. Należy unikać jednoczesnego podawania leków moczopędnych, leków nefrotoksycznych i leków przeciwzakrzepowych.

Ketoprofen wiąże się w wysokim stopniu z białkami osocza i może wypierać lub być wypierany przez inne leki wiążące się w wysokim stopniu z białkami, takie jak leki przeciwzakrzepowe. Ze względu na fakt, że ketoprofen może hamować agregację płytek i powodować owrzodzenie żołądka i jelit, nie należy go stosować z innymi lekami o takim samym profilu działań niepożądanych.

U niektórych gatunków obserwowano interakcje pomiędzy makrolidami i jonoforami.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Wyłącznie podanie podskórne.

Podawać 10 mg tylmikozyiny i 3 mg ketoprofenu na kilogram masy ciała (odpowiada 1 ml produktu leczniczego weterynaryjnego na 30 kg masy ciała) tylko w pojedynczej dawce.

Aby zapewnić właściwe dawkowanie i zapobiec podaniu zbyt niskiej dawki produktu, masa ciała zwierząt powinna zostać określona najdokładniej jak to możliwe.

Sposób podawania:

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 wkuć podskórnie 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 wstrzykiwać większych dawek niż 11 ml w jedno miejsce.

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

Po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego weterynaryjnego w pojedynczej dawce 30 mg tylmikozyiny i 9 mg ketoprofenu na kg masy ciała obserwowano miejscowe obrzęki i urazy tkanek o różnych rozmiarach w miejscu wstrzyknięcia prowadzące do martwicy. Zmiany te ustępują po okresie wynoszącym od 45 do 57 dni.

Podanie dawki trzykrotnie przekraczającej zalecaną dawkę produktu leczniczego weterynaryjnego (30 mg tylmikozyiny i 9 mg ketoprofenu na kilogram masy ciała) mogło powodować podwyższenie stężeń CPK.

4.11 Okres(-y) karencji

Tkanki jadalne: 93 dni

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkt antybakteryjny do użytku ogólnoustrojowego, makrolidy, kombinacje z innymi substancjami.

Kod ATC vet: QJ01FA99

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tylmikozyzna jest antybiotykiem półsyntetycznym z grupy makrolidów o działaniu głównie bakteriobójczym. Ich działanie antybakteryjne oparte jest na hamowaniu syntezy białek przez odwrotne wiązanie do 50S podjednostek rybosomu. Wykazuje działanie bakteriostatyczne, lecz w dużych stężeniach może mieć działanie bakteriobójcze. Tylmikozyzna działa aktywnie przeciwko *Mannheimia haemolytica*, które zaangażowane są w choroby dróg oddechowych u bydła.

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

Zaobserwowano oporność krzyżową między tylmikozyzną i innymi makrolidami oraz linkomycyną.

Bakterie mogą rozwijać oporność na makrolidy poprzez trzy podstawowe mechanizmy: 1) oporność naturalną, 2) oporność nabytą lub 3) oporność przenoszona horyzontalnie.

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (ang. The Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) ustanowił kryteria interpretacji skuteczności tylmikozyzny wobec *M. haemolytica* pochodzenia bydłęcego dotyczące konkretnie choroby dróg oddechowych bydła: $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = wrażliwe, $16 \mu\text{g/ml}$ = średnio wrażliwe oraz $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = odporne.

Ketoprofen to substancja należąca do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ketoprofen wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Nie wszystkie mechanizmy jego działania są znane. Skutki są uzyskiwane częściowo przez hamowanie syntezy prostaglandyny i leukotrienów przez ketoprofen, działając odpowiednio na cyklooksygenazę i lipooksygenazę. Hamowane jest również tworzenie się bradykininy. Ketoprofen hamuje agregację płytek krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po pojedynczym podaniu podskórnym maksymalne szczytowe stężenie tylmikozyzny w osoczu uzyskano w przedziale od 40 minut do 6 godzin po podaniu. Uzyskano średnią wartość C_{max} wynoszącą $455,97 \text{ ng/ml}$. Drugi szczyt stężenia tylmikozyzny w osoczu zaobserwowano po podaniu u niektórych zwierząt, prawdopodobnie z powodu recyrkulacji jelitowo-wątrobowej, którą opisywano w przypadku makrolidów. Uzyskano średni okres półtrwania w fazie eliminacji leku ($t_{1/2}$) wynoszący $41,62$ godziny. Badanie farmakokinetyczne płuc potwierdza, że tylmikozyzna jest szybko i szeroko rozprowadzana w organizmie zwierzęcia oraz wiązana z tkanką płuc, co powoduje długotrwałe stężenie w tkance, uzyskując C_{max} wynoszące $7199,7 \mu\text{g/kg}$ i okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszący $2,46$ dnia. Około 70% podanej dawki zostaje wydalone z kałem oraz $\pm 20\%$ z moczem.

Maksymalne szczytowe stężenie ketoprofenu uzyskano po około $2,5 \text{ h}$ po podaniu podskórnym. Uzyskano średnią wartość C_{max} wynoszącą $1,03 \mu\text{g/ml}$. Uzyskano także drugi szczyt stężenia ketoprofenu w osoczu (w przedziale od 3 do 6 godzin po podaniu). Zaobserwowano średni okres półtrwania w fazie eliminacji leku ($t_{1/2}$) wynoszący $16,85$ godziny. Ketoprofen silnie wiąże się z białkami. Wydalanie następuje głównie z moczem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy (E1519)

Kwas fosforowy, stężony

Butylohydroksytoluen (E-321)

Galusan propylu (E-310)

Glikol propylenowy

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 pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolki polipropylenowe po 50 ml, 100 ml i 250 ml zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem.

Jedna fiolka po 50 ml, 100 ml i 250 ml umieszczona jest w tekturowym pudełku.

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.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L.

Gran Via Carles III, 98, 7^a

08028 Barcelona

Hiszpania

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

2883/19

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

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

14 Czerwiec 2024

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

Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

Do podawania wyłącznie przez lekarza weterynarii.