

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego.
Glikol propylenowy (E1520)	250 mg
Kwas fosforowy stężony (do ustalenia pH)	
Woda do wstrzykiwań	

Przejrzysty roztwór o zabarwieniu od żółtego do bursztynowego.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło i owce.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Bydło

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

Leczenie nekrobacylemii szpary międzyracicznej.

Owce

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

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

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

3.3 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 przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

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.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego 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 weterynaryjnego produktu leczniczego 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 weterynaryjnego produktu leczniczego 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 weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania:

ZANOTOWANO PRZYPADKI ŚMIERTELNE ZWIĄZANE Z WSTRZYKNIĘCIEM TYLMIKOZYNY CZŁOWIEKOWI — ZACHOWAĆ SZCZEGÓLNĄ OSTROŻNOŚĆ, ABY UNIKNAĆ PRZYPADKOWEGO WSTRZYKNIĘCIA I POSTĘPOWAĆ ZGODNIE Z PONIŻSZYMI INSTRUKCJAMI I WSKAZÓWKAMI PODAWANIA

- Weterynaryjny produkt leczniczy powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nigdy nie przenosić strzykawki z weterynaryjnym produktem leczniczym 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 weterynaryjnego produktu leczniczego nie należy pracować samodzielnie.
- Po przypadkowej samoiniekcji należy niezwłocznie zwrócić się o POMOC LEKARSKĄ i 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

WSTRZYKNIĘCIE 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 pozytywnie potwierdzonego narażenia na działanie tytmikozyny.

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

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

U świń śmiertelność wywołana przez tytmikozynę 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 tytmikozynę.

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

Ponieważ tytmikozyna 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.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło i owce:

Rzadko (1 do 10 zwierząt/10 000 leczonych zwierząt):	Pokładanie, brak koordynacji, drgawki
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):	Obrzęk w miejscu iniekcji ¹ Śmierć ²

¹ Miękki i rozproszony. Znika w ciągu pięciu do ośmiu dni.

² Obserwowano zgony bydła po jednorazowej dawce dożylniej 5 mg/kg masy ciała oraz po podskórnym podaniu dawek 150 mg/kg masy ciała w odstępach 72 godzin. U świń zgon obserwowano po domięśniowym podaniu dawki 20 mg/kg masy ciała. Zgon owiec następował po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 7,5 mg/kg masy ciała.

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

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża:

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

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

3.8 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.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Wyłącznie do podawania podskórnego.

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

Bydło

Sposób podawania:

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia, aby uniknąć przedawkowania.

Pobrać właściwą dawkę z fiolki i zdjąć igłę ze strzykawki, pozostawiając igłę w fiolce. W przypadku podawania produktu grupie zwierząt igłę należy pozostawić w fiolce do pobierania kolejnych dawek. Unieruchomić zwierzę i wkluć podskórnie osobną igłę w miejscu wstrzyknięcia, najlepiej w fałd skórny klatki piersiowej za łopatką. Przymocować strzykawkę do igły i wstrzyknąć produkt 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 strzykawek o pojemności 2 ml lub mniejszej ułatwia dokładne dawkowanie produktu.

Pobrać właściwą dawkę z fiolki i zdjąć igłę ze strzykawki, pozostawiając igłę w fiolce. Unieruchomić owcę opierając się o nią własnym ciałem i wkluć osobną igłę podskórnie w miejsce wstrzyknięcia, czyli w fałd skórny klatki piersiowej za łopatką. Przymocować strzykawkę do igły i wstrzyknąć produkt 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.

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

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. Jedyną zmianą obserwowaną w badaniu sekcijnym była martwica mięśnia sercowego w grupie otrzymującej dawkę 50 mg/kg masy ciała.

Dawki 150 mg/kg masy ciała podawane podskórnie w odstępach 72 godzin powodowały zgon. Obserwowano obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, natomiast jedyną zmianą obserwowaną w badaniu sekcijnym 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.

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

Do podawania wyłącznie przez lekarza weterynarii.

3.12 Okresy karencji

Bydło

Tkanki jadalne: 70 dni.

Mleko: 36 dni.

W przypadku podawania weterynaryjnego produktu leczniczego krowom w okresie zasuszenia lub ciężarnym jałówkom ras mlecznych (zgodnie z treścią punktu 3.7 powyżej), mleko nie powinno być spożywane przez ludzi do 36 dni po wycieleniu.

Owce

Tkanki jadalne: 42 dni.

Mleko: 18 dni.

W przypadku podawania weterynaryjnego produktu leczniczego maciorkom w okresie zasuszenia lub ciężarnym maciorkom (zgodnie z punktem 3.7 powyżej), mleko nie powinno być spożywane przez ludzi do 18 dni po wykoceniu.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet:

QJ01FA91

4.2 Dane farmakodynamiczne

Tylmikozyne 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 tylnikozyny 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 tylnikozyny 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 CaCl₂ wykazało działanie inotropowo dodatnie na lewą komorę po podaniu tylnikozyny oraz pewne zmiany w zakresie ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca.

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

Doświadczalne podanie świniom 10 mg tylnikozyny/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. Dożylnie podanie 4,5-5,6 mg tylnikozyny/kg masy ciała, a następnie dożylnie 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 tylnikozyny/kg masy ciała bez podawania epinefryny, przeżyły. Wyniki te sugerują, że dożylnie podawanie epinefryny może być przeciwwskazane.

Zaobserwowano oporność krzyżową między tylnikozyną i innymi makrolidami oraz linkomycyną.

Makrolidy powstrzymują syntezę białkową poprzez odwracalne wiązanie z podjednostką rybosomalną 50S. Namnażanie bakterii powstrzymywane jest poprzez indukcję rozdzielenia 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 geny acrAB.

4.3 Dane 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 tylmikozyne jest rozprowadzana po całym organizmie, lecz szczególnie wysokie stężenie jest notowane w płucach.

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

Eliminacja: po wstrzyknięciu podskórnym tylmikozyne 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.

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: 24 miesiące
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiołki z oranżowego szkła typu I o pojemności 25 ml, fiołki z oranżowego szkła typu II o pojemności 50 ml, 100 ml i 250 ml, zamknięte korkami z gumy bromobutyłowej typu I i aluminiowymi kapslami, pakowane w pudełka tekturowe. Pudełko zawiera jedną fiołkę.

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

Huvepharma NV

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

3162/22

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

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>).