CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Lovatyl, 300 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła i owiec

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:
Substancja czynna: Tylmikozyna (w postaci tylmikozyny fosforanu) 300 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Żółty, klarowny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, owca.

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Bydło:
Leczenie zapalenia płuc wikłanego przez bakterie *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida.*
Leczenie zanokcicy.

Owce:
Leczenie infekcji dróg oddechowych wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.
Leczenie zakaźnego zapalenia skóry szpary międzyracicowej u owiec wywołanego przez *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum.*
Leczenie ostrego zapalenia wymienia u owiec wywołanego przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Przeciwwskazania

Nie podawać dożylnie.
Nie podawać domięśniowo.
Nie podawać u jagniąt o masie ciała poniżej 15 kg.
Nie podawać u ssaków naczelnych.
Nie podawać u świń.
Nie podawać u koni i osłów.
Nie podawać u kóz.
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 bakteriologicznego wyleczenia u owiec z ostrym zapaleniem wymienia wywołanym przez *Staphylococcus aureus* i *Mycoplasma agalactiae.*

Nie podawać jagniętom o wadze poniżej 15 kg ze względu na ryzyko toksyczności związanej z przedawkowaniem.
W celu uniknięcia przedawkowania u jagniąt, ważne jest ich dokładne zważenie. Zastosowanie strzykawki o pojemności 2 ml lub mniejszej ułatwia dokładne dawkowanie.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt
Przy stosowaniu tego produktu leczniczego weterynaryjnego należy przestrzegać oficjalnych, narodowych i regionalnych wytycznych dotyczących stosowania antybiotyków.
Nie stosować strzykawek automatycznych, aby nie dopuścić do samoiniekcji.
Gdy tylko jest to możliwe, podanie produktu powinno być oparte na wynikach badań lekowrażliwości.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa użytkownika:

WSTRZYKNIĘCIE TYLMIKOZYNY CZŁOWIEKOWI MOŻE BYĆ ŚMIERTELNE – NALEŻY ZACHOWAĆ NAJWYŻSZĄ OSTROŻNOŚĆ, ABY UNIKNĄĆ PRZYPADKOWEJ SAMOINIEKCJI ORAZ DOKŁADNIE PRZESTRZEGAĆ INSTRUKCJI PODAWANIA I PONIŻSZYCH WYTYCZNYCH

- Produkt powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nigdy nie należy przenosić napełnionej produktem strzykawki z dołączoną igłą. Igłę należy dołączać do strzykawki jedynie podczas napełniania strzykawki lub wykonywania iniekcji. W innych przypadkach igłę i strzykawkę należy trzymać oddzielnie.
- Nie wolno stosować strzykawek automatycznych.
- Należy upewnić się, że zwierzęta, również te znajdujące się w pobliżu, są właściwie unieruchomione.
- Nie należy pracować bez asysty podczas stosowania tego produktu.
- W przypadku samoiniekcji należy NIEZWŁOCZNIE ZWRÓCIĆ SIĘ O POMOC LEKARSKĄ i zabrać ze sobą fiolkę lub ulotkę informacyjną. W miejscu wstrzyknięcia należy przyłożyć zimny okład (nie nakładać bezpośrednio lodu).

Dodatkowe ostrzeżenia dla użytkownika:

- Unikać kontaktu ze skórą i oczami. W przypadku rozlania się produktu na skórę lub dostania się do oczu, należy miejsce kontaktu natychmiast przemyć wodą.
- Produkt może wywołać uczulenie przy kontakcie ze skórą. Po zastosowaniu umyć ręce.

INFORMACJA DLA LEKARZA

ZANOTOWANO PRZYPADKI ŚMIERTELNE ZWIĄZANE Z WSTRZYKNIĘCIEM TYLMIKOZYNY CZŁOWIEKOWI

Działanie toksyczne produktu dotyczy głównie układu krążenia i może być związane z blokadą kanałów wapniowych. Dożylne podanie chlorku wapnia należy rozważyć wyłącznie w przypadku potwierdzenia ekspozycji na tylmikozynę.
W badaniach przeprowadzonych u psów tylmikozyna miała działanie inotropowe ujemne z następującą tachykardią oraz obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

NIE PODAWAĆ ADRENALINY ANI ANTAGONISTÓW RECEPTORÓW BETA ADRENERGICZNYCH TAKICH JAK PROPRANOLOL.
U świń po podaniu adrenaliny wzrasta ryzyko śmierci związane z podaniem tylmikozyny.
U psów po dożylnym podaniu chlorku wapnia zaobserwowano zwiększenie siły skurczu lewej komory a także zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i zmniejszenie tachykardii.
Dane przedkliniczne a także niezależny raport kliniczny sugerują, że infuzja chlorku wapnia może być pomocna w znoszeniu zmian ciśnienia krwi i częstotliwości uderzeń serca wywołanych podaniem tylmikozyny u ludzi.
Należy również rozważyć podanie dobutaminy ze względu na jej działanie inotropowe dodatnie, chociaż nie ma ona wpływu na tachykardię.
Należy dokładnie monitorować stan układu krążenia i prowadzić odpowiednie leczenie podtrzymujące, ponieważ tylmikozyna utrzymuje się w tkankach przez wiele dni.
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)

Sporadycznie w miejscu iniekcji może pojawić się, obrzęk tkanek miękkich który zanika w ciągu pięciu do ośmiu dni. W rzadkich przypadkach obserwowano przyjmowanie pozycji leżącej, brak koordynacji oraz drgawki.
U bydła obserwowano przypadki śmiertelne po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 5 mg/kg masy ciała i po podskórnym podaniu dawki 150 mg/kg masy ciała w odstępie 72 godzin. U świń domięśniowe podanie dawki 20 mg/kg masy ciała powodowało śmierć zwierząt.
U owiec śmierć następowała po dożylnym podaniu 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 lub inne rodzaje interakcji

U niektórych gatunków zwierząt mogą wystąpić interakcje między makrolidami i jonoforami.

4.9 Dawkowanie i droga(-i) podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego.
Podać 10 mg tylmikozyny na kg masy ciała (co odpowiada 1 ml produktu na 30 kg masy ciała).

Bydło:
Sposób podania:
Pobrać żądaną dawkę z fiolki i zdjąć igłę ze strzykawki, pozostawiając igłę w fiolce. Jeżeli leczeniu ma być poddana grupa zwierząt, można pozostawić igłę w fiolce w celu pobrania kolejnych

dawek. Unieruchomić zwierzę i wbić igłę podskórnie w miejsce iniekcji. Zaleca się wstrzyknięcie produktu w fałd skórny na klatce piersiowej, za łopatką. Dołączyć napełnioną strzykawkę do igły i wstrzyknąć zawartość u podstawy fałdu skórnego. W jedno miejsce iniekcji nie podawać więcej niż 20 ml.

Owce:
Sposób podawania:
W celu uniknięcia przedawkowania u jagniąt, ważne jest ich dokładne zważenie. Zastosowanie strzykawek 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 wkłuć osobną igłę podskórnie w miejsce wstrzyknięcia, czyli w fałd skórny klatki piersiowej za łopatką. Przymocować strzykawkę do igły i wstrzyknąć lek w podstawę fałdu skórnego. Nie wstrzykiwać większych dawek niż 2 ml w jedno miejsce.

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

Podczas stosowania produktu unikać wprowadzania zanieczyszczeń do fiolki. Fiolkę należy dokładnie obejrzeć w celu wykluczenia obecności jakichkolwiek zanieczyszczeń i/lub zmiany wyglądu jej zawartości. W przypadku zaobserwowania którejkolwiek ze zmian fiolkę należy wyrzucić. Gumowy korek można bezpiecznie przebijać do 15 razy.

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

Bydło:
Podanie dawek 10, 30 i 50 mg/kg masy ciała, każdej w trzykrotnym powtórzeniu i w odstępie 72 godzin, nie spowodowało śmierci żadnego ze zwierząt. Tak jak oczekiwano, w miejscu iniekcji wystąpił obrzęk. Jedynymi zmianami stwierdzonymi w badaniu pośmiertnym były niewielkie zmiany nekrotyczne w mięśniu sercowym, które zaobserwowano w grupie zwierząt otrzymujących dawkę 50 mg/kg.

Podskórne podanie dawek 150 mg/kg masy ciała, w odstępie 72 godzin, powodowało śmierć zwierząt. W miejscu iniekcji wystąpił obrzęk, a w badaniu pośmiertnym stwierdzono jedynie niewielkie zmiany nekrotyczne w mięśniu sercowym. Pozostałe obserwowane zmiany to: trudności w poruszaniu się, spadek apetytu i tachykardia.

Owce:
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 głowy.

Śmierć następowała po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 5 mg/kg masy ciała u bydła oraz dawki 7,5 mg/kg masy ciała u owiec.

4.11 Okres karencji

Bydło:
Tkanki jadalne: 70 dni
Mleko: 36 dni.
Jeżeli produkt stosowany jest u krów w okresie zasuszenia lub u ciężarnych jałówek (zgodnie z pkt. 4.7), mleko można przeznaczyć do spożycia przez ludzi najwcześniej po 36 dniach od wycielenia.

Owce:
Tkanki jadalne: 42 dni
Mleko: 18 dni

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy
Kod ATCvet: QJ01FA91

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tylmikozyna jest półsyntetycznym antybiotykiem z grupy makrolidów, o działaniu głównie bakteriobójczym. Sądzi się, że ma wpływ na syntezę białek. Wykazuje działanie bakteriostatyczne, ale w wysokich stężeniach może mieć działanie bakteriobójcze. To działanie bakteriobójcze wykazuje głównie w stosunku do bakterii Gram-dodatnich, niektórych Gram-ujemnych oraz mykoplazm pochodzących od bydła i owiec. Jej skuteczność wykazano m.in. wobec następujących mikroorganizmów: *Mannheimia, Pasteurella, Actinomyces (Corynebacterium), Fusobacterium, Dichelobacter, Staphylococcus, oraz mykoplazmy* pochodzące od bydła i owiec.

Określone ostatnio (2009-2012) minimalne stężenie hamujące dla europejskich izolatów terenowych pochodzących z przypadków chorób układu oddechowego u bydła:

Bakterie	zakres MIC (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
P. multocida	0.5- > 64	4	8
M. haemolytica	1 - 64	8	16

W Instytucie Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (ang. The Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) określono następujące kryteria interpretacyjne dla tylmikozyny w stosunku do bakterii *M. haemolytica* pochodzących od bydła, szczególnie z przypadków chorób układu oddechowego: ≤ 8 µg/ml = wrażliwe, 16 µg/ml = pośrednie i ≥ 32 µg/ml = oporne.
Jak do tej pory w CLSI nie opracowano kryteriów interpretacyjnych dla bakterii *P. multocida* pochodzących od bydła, określono natomiast następujące kryteria dla bakterii *P. multocida* pochodzących od świń, szczególnie z przypadków chorób układu oddechowego: ≤ 16 µg/ml = wrażliwe i ≥ 32 µg/ml = oporne.

Dane naukowe sugerują synergistyczne działanie makrolidów z układem odpornościowym leczonego zwierzęcia. Wydaje się, że makrolidy wzmacniają właściwości bakteriobójcze fagocytów.

Po podaniu doustnym lub pozajelitowym tylmikozyny jej toksyczne działanie dotyka głównie serca. Głównymi objawami tego działania są zwiększona liczba uderzeń serca (tachykardia) i osłabienie jego kurczliwości (działanie inotropowe ujemne). Przyczyną tego toksycznego działania jest najprawdopodobniej blokada kanałów wapniowych.

Podanie $CaCl_2$ u psów, którym wcześniej podano tylmikozynę, spowodowało poprawę kurczliwości lewej komory oraz zmiany ciśnienia tętniczego krwi i częstotliwości skurczów serca.

Dobutamina częściowo znosi ujemne działanie inotropowe wywołane podaniem tylmikozyny u psów. Leki z grupy antagonistów receptora beta adrenergicznego, jak np. propranolol, nasilały działanie inotropowe ujemne tylmikozyny u psów.

U świń podanie domięśniowe tylmikozyny w dawce 10 mg/kg wywołało przyspieszenie oddechu, wymioty i drgawki; w dawce 20 mg/kg spowodowało śmierć 3 z 4 zwierząt, a w dawce 30 mg/kg śmierć wszystkich 4 badanych świń. Podanie dożylne tylmikozyny w dawce 4,5 do 5,6 mg/kg a następnie dożylne podanie 1 ml epinefryny (1/1000) w 2 do 6 dawkach spowodowało śmierć wszystkich 6 badanych świń. Przeżyły wszystkie świnie, którym dożylnie podano tylmikozynę w dawce 4,5 do 5,6 mg/kg, ale nie podawano epinefryny. Te wyniki sugerują, że przeciwwskazane jest dożylne podawanie epinefryny.

Między tylmikozyną a innymi makrolidami i linkomycyną występuje oporność krzyżowa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Wyniki wielu przeprowadzonych badań wykazują, że u cieląt i owiec po podaniu podskórnym na klatce piersiowej, za łopatką, główne parametry farmakokinetyczne są następujące:

	Wielkość dawki	**T_{max}**	**C_{max}**
Bydło:			
Nowonarodzone cielęta	10 mg/kg masy ciała	1 godzina	1.55 µg/ml
Opasy	10 mg/kg masy ciała	1 godzina	0.97 µg/ml
Sheep:			
40 kg zwierzęta	10 mg/kg masy ciała	8 godzin	0.44 µg/ml
28-50 kg zwierzęta	10 mg/kg masy ciała	8 godzin	1.18 µg/ml

Dystrybucja: Tylmikozyna po podaniu podskórnym jest rozprowadzana w całym organizmie, jednak najwyższe jej stężenia odnotowuje się w płucach.

Biotransformacja: Powstaje wiele metabolitów, z których główny określa się jako T1 (N-demetylo-tylmikozyna), jednak większość dawki tylmikozyny wydalana jest w postaci niezmienionej.

Wydalanie: Tylmikozyna po podaniu podskórnym wydalana jest głównie z żółcią w kale, ale niewielka część wydalana jest z moczem. Okres półtrwania po podaniu podskórnym u bydła wynosi 2-3 dni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy (E 1520)
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: 3 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Butelka z oranżowego szkła typu II, zawierająca 50 ml lub 100 ml produktu, zamknięta korkiem typu I z gumy bromobutylowej i aluminiowym kapslem lub typu flip-off z polipropylenową osłonką, w pudełku tekturowym.
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 unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lovapharm Consulting BV
Rijsven 3
5645 KH Eindhoven
Holandia

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

3205/22

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

26/08/2022

10 DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

{MM/RRRR}

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

Nie dotyczy.