

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Tullavis 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń i owiec

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancje czynne:

Tulatomycyna 100 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego.
Monioglicerol	5 mg
Glikol propylenowy	
Kwas cytrynowy	
Kwas solny (do ustalenia pH)	
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)	
Woda do wstrzykiwań	

Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego roztwór.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnię i owce.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Bydło

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego u bydła (BRD) związanych z *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis* wrażliwymi na tulatomycynę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w grupie.

Leczenie zakaźnego zapalenia rogówki i spojówki bydła (IBK) związanego z *Moraxella bovis* wrażliwą na tulatomycynę.

Świnie

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego świń (SRD) związanych z zakażeniem *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* wrażliwymi na tulatomycynę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w grupie.

Weterynaryjny produkt leczniczy powinien być stosowany tylko, jeśli u świń spodziewany jest rozwój choroby w ciągu 2–3 dni.

Owce

Leczenie wczesnych stadiów zakaźnej pododermatozy (zanokcica), związanych z wirulentnym *Dichelobacter nodosus*, wymagających leczenia ogólnoustrojowego.

3.3 Przeciwwskazania

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

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Występuje oporność krzyżowa z innymi makrolidami. Nie podawać jednocześnie z innymi antybiotykami o podobnym mechanizmie działania, takimi jak makrolidy lub linkozamidy.

Owce

Skuteczność leczenia przeciwdrobnoustrojowego zanokcicy może być ograniczana przez inne czynniki, takie jak wilgotne środowisko, a także niewłaściwe zarządzanie gospodarstwem. Leczenie zanokcicy powinno być podejmowane wraz z innymi mechanizmami zarządzania stadem, na przykład zapewnieniem suchego środowiska.

Leczenie antybiotykami łagodnej postaci zanokcicy nie jest uważane za właściwe. Tulatromycyna wykazała ograniczoną skuteczność u owiec z ciężkimi objawami klinicznymi lub przewlekłą zanokcicą, dlatego powinna być podawana tylko w początkowym stadium rozwoju choroby.

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 badaniach lekowrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierzęcia. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno być oparte na lokalnych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) danych epidemiologicznych o wrażliwości bakterii docelowych. Podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego należy wziąć pod uwagę oficjalne, krajowe i regionalne wytyczne dotyczące środków przeciwdrobnoustrojowych. Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego niezgodnie z zaleceniami podanymi w ChWPL może zwiększać częstość występowania bakterii opornych na tulatromycynę i może zmniejszać skuteczność leczenia innymi makrolidami, linkozamidami i streptograminami grupy B ze względu na możliwość występowania oporności krzyżowej.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Tulatromycyna działa drażniąco na oczy. Jeżeli przypadkowo dostanie się do oka, należy natychmiast przemyć je czystą wodą.

Tulatromycyna może powodować reakcję uczuleniową po kontakcie ze skórą. Po przypadkowym kontakcie ze skórą, należy natychmiast przemyć skórę wodą z mydłem.

Po zastosowaniu umyć ręce.

Po przypadkowej samoiniekcji należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Opuchlizna w miejscu iniekcji ¹ , zwłóknienie w miejscu iniekcji ¹ , krwotok w miejscu iniekcji ¹ , obrzęk w miejscu iniekcji ¹ , reakcja w miejscu iniekcji ^{1,2} , ból w miejscu iniekcji ³
---	---

¹ Może utrzymywać się przez około 30 dni po podaniu.

² Odwracalne przekrwienie.

³ Przejściowy.

Świnie:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Reakcja w miejscu iniekcji ^{1,2} , zwłóknienie w miejscu iniekcji ¹ , krwotok w miejscu iniekcji ¹ , obrzęk w miejscu iniekcji ¹
---	--

¹ Może utrzymywać się przez około 30 dni po podaniu.

² Odwracalne przekrwienie.

Owce:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Dyskomfort ¹
---	-------------------------

¹ Przemijający, ustępuje w ciągu kilku minut: potrząsanie głową, pocieranie miejsca iniekcji, chodzenie do tyłu.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągle monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do podmiotu odpowiedzialnego lub jego lokalnego przedstawiciela 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 i laktacja:

Badania laboratoryjne przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogenego, toksycznego dla płodu i szkodliwego dla samicy. Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego podczas ciąży i laktacji nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nieznane.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Bydło: podanie podskórne.

Świnie i owce: podanie domięśniowe.

Bydło

Pojedyncze wstrzyknięcie podskórne w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml/40 kg masy ciała). W przypadku leczenia bydła o masie ciała powyżej 300 kg, dawkę należy podzielić tak, aby nie wstrzykiwać w jedno miejsce więcej niż 7,5 ml.

Świnie

Pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe w mięśnie szyi w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml/40 kg masy ciała).

W przypadku leczenia świń o masie ciała powyżej 80 kg, dawkę należy podzielić tak, aby nie wstrzykiwać w jedno miejsce więcej niż 2 ml.

Zaleca się leczenie zwierząt we wczesnych stadiach choroby oraz ocenę odpowiedzi na leczenie w ciągu 48 godzin po podaniu produktu. Jeśli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się, uległy zaostrzeniu lub doszło do nawrotu choroby, należy zmienić leczenie wprowadzając inny antybiotyk, i kontynuować je do ustąpienia objawów klinicznych.

Owce

Pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe w mięśnie szyi w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml/40 kg masy ciała).

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia. Korek można bezpiecznie nakłuć do 100 razy. W przypadku fiolek używanych wielokrotnie, zaleca się stosowanie igły do aspiracji lub strzykawki wielodawkowej, aby uniknąć nadmiernego zniszczenia korka.

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

U bydła po podaniu dawki trzykrotnie, pięciokrotnie lub dziesięciokrotnie przekraczającej dawkę zalecaną obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu podania, obserwowano ponadto niepokój, potrząsanie głową, grzebanie w ziemi oraz krótkotrwałe zmniejszenie pobierania pokarmu. U bydła otrzymującego dawkę pięcio- do sześciokrotnie wyższej niż zalecana obserwowano łagodne zwyrodnienie mięśnia sercowego.

U młodych świń o masie ciała około 10 kg, którym podawano produkt w dawce trzykrotnie lub pięciokrotnie przekraczającej dawkę terapeutyczną, obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji oraz nadmierną wokalizację i niepokój. W przypadku podania produktu w mięśnie kończyny miednicznej, obserwowano kulawiznę.

U jagniąt (w wieku około 6 tygodni), po podaniu dawek trzykrotnie lub pięciokrotnie większych niż rekomendowana dawka, obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, włączając chodzenie do tyłu, potrząsanie głową, pocieranie miejsca wstrzyknięcia, kładzenie się i wstawanie, wokalizacja.

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

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Bydło (tkanki jadalne):	22 dni.
Świnie (tkanki jadalne):	13 dni.
Owce (tkanki jadalne):	16 dni.

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

Nie stosować u samic ciężarnych, produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi, na 2 miesiące przed spodziewanym porodem.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QJ01FA94

4.2 Dane farmakodynamiczne

Tulatromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, który otrzymywany jest z produktu fermentacji. Różni się od wielu innych makrolidów długim czasem działania, co częściowo wynika z obecności trzech grup aminowych. Dzięki temu została ona zaliczona do chemicznej podklasy trójamilidów.

Makrolidy są antybiotykami działającymi bakteriostatycznie. Dzięki selektywnemu wiązaniu z rybosomalnym RNA bakterii, hamują biosyntezę białek. Działają poprzez stymulowanie dysocjacji peptydylo-tRNA od rybosomu podczas procesu translokacji.

Tulatromycyna wykazuje *in vitro* aktywność wobec *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, oraz *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, patogenów bakteryjnych będących najczęstszą przyczyną chorób układu oddechowego, odpowiednio u bydła i świń. W przypadku niektórych izolatów *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae* stwierdzono podwyższone wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC). Wykazano aktywność *in vitro* przeciw *Dichelobacter nodosus* (*vir*), patogen bakteryjny najczęściej wywołujący zakaźne pododermatitis (zanokcicę) u owiec.

Tulatromycyna *in vitro* wykazuje również skuteczność przeciw *Moraxella bovis*, patogenowi bakteryjnemu będącemu najczęstszą przyczyną zakaźnego zapalenia rogówki i spojówki bydła (IBK).

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI) ustalił kliniczne wartości graniczne wrażliwości dla tulatromycyny przeciw *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni* pochodzącym z układu oddechowego bydła oraz *P. multocida* i *B. bronchiseptica* pochodzącym z układu oddechowego świń jako $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ wrażliwe i $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ odporne. Dla *A. pleuropneumoniae* pochodzących z układu oddechowego świń wartość graniczna wrażliwości jest ustalona jako $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI opublikował również wartości graniczne dla tulatromycyny na podstawie metody dyfuzyjno-krążkowej (dokument CLSI VET08, edycja IV, 2018). Nie są dostępne kliniczne wartości graniczne dla *H. parasuis*. Ani EUCAST ani CLSI nie opracowało standardowych metod badania środków przeciwbakteryjnych przeciw weterynaryjnym gatunkom *Mycoplasma* i dlatego nie ustalono kryteriów interpretacji.

Oporność na makrolidy może rozwinąć się w wyniku mutacji genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA) lub niektóre białka rybosomalne; poprzez enzymatyczną modyfikację (metylację) miejsca docelowego w 23S rRNA, co powoduje także wzrost oporności krzyżowej na linkozamidy i streptograminy grupy B (oporność MLS_B); poprzez inaktywację enzymatyczną; lub poprzez wpływ makrolidu. Oporność MLS_B może być konstytutywna lub induktywna. Oporność może być chromosomowa lub kodowana plazmidem i może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeśli jest związana z transpozonomami, plazmidami, elementami scalającymi i sprzęgającymi. Dodatkowo, plastyczność genomowa *Mycoplasma* jest zwiększana przez transfer horyzontalny dużych fragmentów chromosomalnych.

Oprócz właściwości przeciwdrobnoustrojowych w badaniach doświadczalnych tulatromycyna wykazała działanie immunomodulujące oraz przeciwzapalne. Zarówno w bydłych, jak i świńskich komórkach polimorfojądryzastych (PMN, neutrofile) tulatromycyna pobudza apoptozę (zaprogramowaną śmierć komórki) oraz usuwanie martwych komórek przez makrofagi. Obniża wytwarzanie mediatorów prozapalnych leukotrienów B4 i CXCL-8 oraz indukuje wytwarzanie przeciwzapalnych i ułatwiających rozpuszczanie lipidów lipoksyn A4.

4.3 Dane farmakokinetyczne

U bydła profil farmakokinetyczny tulatromycyny podanej w pojedynczej dawce podskórnej, wynoszącej 2,5 mg/kg masy ciała, charakteryzował się szybkim i rozległym wchłanianiem, a następnie dużą objętością dystrybucją i powolną eliminacją. Maksymalne stężenie (C_{max}) w osoczu, wynoszące około 0,5 $\mu\text{g/ml}$, było osiągnięte około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż te osiągnięte w osoczu. Istnieją mocne dowody znacznej akumulacji tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednakże stężenie tulatromycyny w miejscu zakażenia w płucach *in vivo* nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu następował powolny spadek ekspozycji ogólnoustrojowej, z widocznym okresem

półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszącym 90 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie, około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{SS}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 11 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu podskórnym u bydła wynosiła około 90%.

U świń profil farmakokinetyczny tulatromycyny podanej w pojedynczej dawce domięśniowej, wynoszącej 2,5 mg/kg masy ciała, także charakteryzował się szybkim i rozległym wchłanianiem, a następnie dużą objętością dystrybucji i powolną eliminacją. Maksymalne stężenie (C_{max}) w osoczu, wynoszące około 0,6 $\mu\text{g/ml}$, było osiągane około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż te osiągane w osoczu. Istnieją mocne dowody znacznej akumulacji tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednakże stężenie tulatromycyny w miejscu zakażenia w płucach *in vivo* nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu następował powolny spadek ekspozycji ogólnoustrojowej, z widocznym okresem półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszącym 91 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie, około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{SS}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 13,2 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu domięśniowym u świń wynosiła około 88%.

U owiec profil farmakokinetyczny tulatromycyny podanej w pojedynczej dawce domięśniowej, wynoszącej 2,5 mg/kg masy ciała, charakteryzowało osiągnięcie maksymalnego stężenia (C_{max}) w osoczu, wynoszącego około 1,19 $\mu\text{g/ml}$, w ciągu około 15 minut po podaniu (T_{max}), a okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 69,7 godzin. Wiązanie z białkami osocza wynosiło około 60-75%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{SS}) po podaniu dożylnym wynosiła 31,7 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu domięśniowym u owiec wynosiła 100%.

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: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolka z bezbarwnego szkła typu II z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapslem.

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 20 ml.
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 50 ml.
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 100 ml.
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 250 ml.

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

Industrial Veterinaria, S.A.

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

3054/20

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09/12/2020.

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2026

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>).