

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 100 mg

Substancja pomocnicza:

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

Klarowny, bezbarwny do jasno żółtego roztwór, bez widocznych cząsteczek.

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 wrażliwymi na tulatromycynę szczepami *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

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

Świnie

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego (SRD) u świń związanych z wrażliwymi na tulatromycynę szczepami *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie. Weterynaryjny produkt leczniczy powinien być stosowany wyłącznie, jeśli w ciągu 2–3 dni u świń spodziewany jest rozwój choroby.

Owce

Leczenie wczesnego stadium zakaźnego pododermatitis owiec wywołanego przez wirulentny szczep *Dichelobacter nodosus*, wymagającego 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 lekami przeciwdrobnoustrojowymi o podobnym mechanizmie działania, takimi jak makrolidy lub linkozamidy.

Owce:

Skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego pododermatitis może być ograniczana przez inne czynniki, takie jak wilgotność otoczenia, jak również niewłaściwe zarządzanie gospodarstwem hodowlanym. Dlatego też leczenie pododermatitis powinno być podejmowane w połączeniu z innymi środkami zarządzania stadem hodowlanym, np. zapewnieniem suchego otoczenia.

Stosowanie antybiotyków w leczeniu łagodnej postaci pododermatitis nie jest uważane za odpowiednie. Tulatromycyna wykazała ograniczoną skuteczność u owiec z ciężkimi objawami klinicznymi lub przewlekłą postacią pododermatitis, dlatego też powinna być podawana wyłącznie we wczesnym stadium pododermatitis.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Stosowanie produktu powinno opierać się na badaniu lekowrażliwości bakterii wyizolowanych z organizmu zwierzęcia. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na lokalnych danych epidemiologicznych (na poziomie regionu lub gospodarstwa hodowlanego) dotyczących bakterii docelowych.

Stosowanie produktu powinno odbywać się z uwzględnieniem oficjalnych, krajowych lub lokalnych przepisów dotyczących stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Stosowanie produktu w sposób odbiegający od zaleceń zawartych w Charakterystyce Weterynaryjnego Produktu Leczniczego może zwiększyć populację bakterii opornych na tulatromycynę oraz zmniejszyć skuteczność leczenia, także innymi makrolidami linkozamidami i streptograminami grupy B w związku z możliwością wystąpienia oporności krzyżowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy bezzwłocznie zastosować właściwe leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Produkt jest drażniący dla oczu. Po przypadkowym kontakcie oczu z produktem, należy natychmiast przemyć je czystą wodą.

Kontakt produktu ze skórą może powodować uczulenie powodujące m.in. zaczerwienienie skóry (rumień) i/lub zapalenie skóry. Po przypadkowym rozlaniu na skórę, przemyć miejsce niezwłocznie wodą z mydłem.

Po użyciu umyć ręce.

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

Jeżeli istnieje podejrzenie wystąpienia reakcji nadwrażliwości po przypadkowym narażeniu (rozpoznanej przez np. swędzenie, trudności w oddychaniu, pokrzywkę, obrzęk twarzy, nudności, wymioty), należy zastosować odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie. Osoby o znanej nadwrażliwości na antybiotyki makrolidowe powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Ból w miejscu wstrzyknięcia ¹ Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ² Reakcje patomorfologiczne w miejscu wstrzyknięcia (przekrwienie, obrzęk, zwłóknienie i krwawienia) ³
---	--

¹ przejściowy

² może utrzymywać się przez okres do 30 dni

³ odwracalne zmiany w okresie około 30 dni po wstrzyknięciu

Świnie:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Reakcje patomorfologiczne w miejscu wstrzyknięcia (przekrwienie, obrzęk, zwłóknienie i krwawienia) ¹
---	---

¹ odwracalne zmiany w okresie około 30 dni po wstrzyknięciu

Owce:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Dyskomfort (chodzenie do tyłu, potrząsanie głową) Świąd w miejscu wstrzyknięcia ¹
---	---

¹ objawy te są przejściowe i ustępują w ciągu kilku minut

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 w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogennego, toksycznego dla płodu i szkodliwego dla samicy. Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży i laktacji 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

Nieznane.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Bydło

Podanie podskórne.

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

Świnie

Podanie domięśniowe.

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

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

W przypadku jakiegokolwiek choroby układu oddechowego zaleca się leczenie zwierząt we wczesnych stadiach choroby i ocenę odpowiedzi na leczenie w ciągu 48 godzin po podaniu. Jeżeli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się, ulegną zaostrzeniu lub dojdzie do nawrotu choroby, należy zmienić terapię z zastosowaniem innego antybiotyku, który powinien być podawany do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

Owce

Podanie domięśniowe.

Pojedyncza iniekcja w mięśnie szyi 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, tak żeby uniknąć podania zbyt niskiej dawki. W przypadku stosowania fiolek wielodawkowych, zaleca się użycie igły aspiracyjnej lub strzykawki wielodawkowej, aby uniknąć nadmiernej perforacji korka.

Korki o grubości 20 mm mogą być bezpiecznie przekłuwane do 30 razy, natomiast korki o grubości 30 mm można przekławać do 50 razy.

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

U bydła przy podaniu dawki trzy, pięć i dziesięć razy wyższej od zalecanej obserwowano przejściowe objawy przypisywane dyskomfortowi w miejscu iniekcji, obejmujące niepokój, potrząsanie głową, grzebanie w ziemi oraz krótkotrwałe zmniejszenie spożycia pokarmu. U bydła otrzymującego dawkę pięcio- do sześciokrotnie razy wyższą niż zalecana, stwierdzono łagodne zwyrodnienie mięśnia sercowego.

U młodych świń o masie ciała około 10 kg otrzymujących produkt w dawce trzy lub pięć razy przewyższającej dawkę terapeutyczną stwierdzono przejściowe objawy przypisywane dyskomfortowi w miejscu iniekcji, obejmujące nadmierną wokalizację i niepokój. Obserwowano również kulawiznę, gdy wstrzyknięcia dokonywano w mięśnie kończyny miednicznej.

U jagniąt (w wieku ok. 6 tygodni), po podaniu dawek trzy albo pięć razy wyższych niż zalecana obserwowano przejściowe objawy przypisywane dyskomfortowi w miejscu iniekcji, obejmujące chodzenie do tyłu, potrząsanie głową, pocieranie miejsca wstrzyknięcia, kładzenie się i wstawanie, beczenie.

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 makrolidowym produktem przeciwbakteryjnym, który otrzymywany jest z produktu fermentacji. Różni się od wielu innych makrolidów wydłużonym czasem działania, co jest częściowo spowodowane obecnością trzech grup aminowych; z tego względu, substancja ta zaliczona została jest do chemicznej podklasy triamilidów.

Makrolidy są antybiotykami o działaniu bakteriostatycznym, hamującymi biosyntezę białek komórki poprzez selektywne wiązanie się z rybosomalnym RNA bakterii. Ich mechanizm działania polega na pobudzaniu odłączania peptydylo-tRNA od rybosomów podczas procesu translokacji.

W warunkach *in vitro*, tulatromycyna wykazuje działanie przeciw *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis* oraz *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, czyli patogenom bakteryjnym, które stanowią najczęstszą przyczynę chorób układu oddechowego odpowiednio u bydła i świń. W przypadku niektórych izolatów *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*, stwierdzono zwiększone minimalne stężenie hamujące (MIC). W warunkach *in vitro* wykazano również działanie przeciw *Dichelobacter nodosus* (*vir*), bakteryjnemu patogenowi, który najczęściej wywołuje zakaźne pododermatitis u owiec.

Tulatromycyna *in vitro* wykazuje także działanie 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 weterynarynym gatunkom *Mycoplasma* i dlatego nie ustalono kryteriów interpretacji.

Oporność na makrolidy może rozwinąć się w efekcie mutacji genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA) lub niektóre białka rybosomalne; na skutek enzymatycznej modyfikacji (metylacji) miejsca docelowego genu 23S rRNA, na ogół prowadząc również do wystąpienia oporności krzyżowej na linkozamidy oraz streptograminy z grupy B (oporność MLS_B); na skutek inaktywacji enzymatycznej lub wpływu makrolidów. Oporność MLS_B może mieć charakter konstytutywny lub indukcyjny. Oporność może być chromosomalna lub kodowana plazmidem oraz może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeżeli związana jest z transpozonomami, plazmidami, elementami skalającymi i sprzęgającymi. Dodatkowo, plastyczność genomowa *Mycoplasma* jest zwiększana przez transfer horyzontalny dużych fragmentów chromosomalnych.

Poza właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi, w badaniach doświadczalnych wykazano, że tulatromycyna ma działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. Zarówno w bydłych, jak i świńskich komórkach polimorfojadrzastych (PMN, neutrofile) tulatromycyna doprowadza do apoptozy (programowanej śmierci komórki) i usuwania martwych komórek przez makrofagi. Tulatromycyna obniża produkcję mediatorów prozapalnych - leukotrienów B4 i CXCL-8 oraz indukuje produkcję przeciwzapalnego i ułatwiającego rozpuszczanie lipidu – lipoksyny A4.

4.3 Dane farmakokinetyczne

U bydła, profil farmakokinetyczny tulatromycyny po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. charakteryzował się szybkim i rozległym wchłanianiem oraz dużą objętością dystrybucji i powolną eliminacją. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,5 µg/ml i osiągane było około 30 minut po podaniu dawki (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż w osoczu. Wiele wskazuje na to, że tulatromycyna odkłada się w znacznym stopniu w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Niemniej, stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia dochodziło do powolnego spadku ekspozycji ogólnoustrojowej, przy okresie półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszącym 90 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niskie i wynosiło 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 po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. również charakteryzował się szybkim i rozległym wchłanianiem oraz dużą objętością dystrybucji i powolną eliminacją. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,6 µg/ml i osiągane było około 30 minut po podaniu dawki (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż w osoczu. Wiele wskazuje na to, że tulatromycyna odkłada się w znacznym stopniu w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Niemniej, stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia dochodziło do powolnego spadku ekspozycji ogólnoustrojowej, przy okresie półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszącym 91 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niskie i wynosiło 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 po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. skutkowało maksymalnym stężeniem w osoczu (C_{max}) rzędu 1,19 µg/ml osiąganym w ciągu około 15 minut (T_{max}) po podaniu dawki, z okresem półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszącym 69,7 godziny. Wiązanie z białkami osocza wynosiło około 60 – 75 %. Po podaniu dożylnym, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) 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. Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania weterynaryjnego produktu leczniczego.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Opakowanie bezpośrednie: fiolka z bezbarwnego szkła typu 1 z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym kapslem.

Wielkość opakowania: pudełko tekturowe zawierające jedną fiolkę.

Wielkości fiolek: 50 ml, 100 ml, 250 ml i 500 ml.

Fiolki 500 ml nie mogą być stosowane u świń i owiec.

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

Bimeda Animal Health Limited

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

3060/20

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/12/2020

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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>).