

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA

1. Nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego

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

2. Skład

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 100 mg

Substancja pomocnicza:

Monotioglicerol 5 mg

Klarowny, bezbarwny do jasno żółtego roztwór.

3. Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnie i owce.

4. Wskazania lecznicze

Bydło

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego u bydła, 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 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 grupie. 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.

5. Przeciwwskazania

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

6. Specjalne ostrzeżenia

Specjalne ostrzeżenia dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

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.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u 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 niezwłocznie zastosować odpowiednie 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.

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 i przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

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. Osoby o znanej nadwrażliwości na antybiotyki makrolidowe powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym.

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.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Nieznane.

Przedawkowanie:

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 pięć- do sześciokrotnie 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 i 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.

Główne niezgodności farmaceutyczne:

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, weterynaryjnego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi.

7. 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. W razie zaobserwowania zdarzeń niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, w pierwszej kolejności poinformuj o tym lekarza weterynarii. Można również zgłosić zdarzenia niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego lub lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego przy użyciu danych kontaktowych zamieszczonych w końcowej części tej ulotki lub poprzez krajowy system zgłaszania:

*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49-21-687
Faks: +48 22 49-21-605
Adres e-mail: pw@urpl.gov.pl
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

8. Dawkowanie dla każdego gatunku, drogi i sposób podania

Bydło

2,5 mg tulatromycyny/kg m.c. (co odpowiada 1 ml/40 kg m.c.).

Pojedyncze wstrzyknięcie podskórne. 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

2,5 mg tulatromycyny/kg m.c. (co odpowiada 1 ml/40 kg m.c.).

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

Owce

2,5 mg tulatromycyny/kg m.c. (co odpowiada 1 ml/40 kg m.c.).

Pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe w mięśnie szyi.

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

9. Zalecenia dla prawidłowego podania

W przypadku każdej choroby układu oddechowego zaleca się leczenie zwierząt we wczesnych stadiach choroby i ocenę odpowiedzi na leczenie w ciągu 48 godzin po iniekcji. Jeżeli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się, ulegną zaostrzeniu lub dojdzie do nawrotu choroby, należy zmienić leczenie, stosując inny antybiotyk, który należy podawać do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

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.

10. Okresy karencji

Tkanki jadalne:

Bydło: 22 dni.

Świnie: 13 dni.

Owce: 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.

11. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie używać tego weterynaryjnego produktu leczniczego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie po oznaczeniu „Exp”.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 28 dni.

12. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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 właściwymi krajowymi systemami odbioru odpadów. Pomoże to chronić środowisko. O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii.

13. Klasyfikacja weterynaryjnych produktów leczniczych

Wydawany na receptę weterynaryjną.

14. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wielkości opakowań

3060/20

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

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

Nie wolno stosować fiolek o poj. 500 ml w leczeniu świń i owiec.

15. Data ostatniej aktualizacji ulotki informacyjnej

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Dane kontaktowe

Podmiot odpowiedzialny oraz wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

Bimeda Animal Health Limited
Unit 2/3/4 Airton Close
Tallaght
Dublin 24
IRELANDIA

Lokalni przedstawiciele oraz dane kontaktowe do zgłaszania podejrzeń działań niepożądanych:

Biowet Drwalew Sp. Z o.o.
ul. Grójecka 6
05-651 Drwalew
Tel: +48 691 014 430

W celu uzyskania informacji na temat niniejszego weterynaryjnego produktu leczniczego należy kontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

17. Inne informacje

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 schorzeń 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 zakażne pododermatitis u owiec.

Tulatromycyna *in vitro* wykazuje także działanie przeciw *Moraxella bovis*, patogenowi bakteryjnemu będącemu najczęstszą przyczyną zakażnego 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-krażkowej (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 rozwijać 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 wypływu 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 transpozonomi, plazmidami, elementami scalającymi 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 polimorfojądrazystych (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.

U bydła, profil farmakokinetyczny produktu 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 osiągnięte 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 produktu 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 osiągnięte 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 produktu 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 %.