

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancje czynne:

Tulatromycyna 100,0 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego.
Monotioglicerol	5,0 mg
Glikol propylenowy	
Kwas cytrynowy jednowodny	
Kwas solny, stężony (do ustalenia pH)	
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)	
Woda do wstrzykiwań	

Klarowny, zielonkawożółty 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 zakażeniem *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, wrażliwymi na tulatromycynę. Przed zastosowaniem weterynaryjnego produktu leczniczego występowanie choroby w stadzie musi zostać potwierdzone.

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

Świnie

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

Owce

Leczenie wczesnego stadium zakaźnego pododermatitis (zanokcicy) wywołanego przez wirulentny *Dichelobacter nodosus*, w przypadkach wymagających leczenia ogólnoustrojowego.

3.3 Przeciwwskazania

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

3.4 Specjalne ostrzeżenia

U docelowego(ych) patogenu(ów) występuje oporność krzyżowa pomiędzy tulatromycyną i innymi makrolidami, linkozamidami oraz streptograminami z grupy B. Należy dokładnie rozważyć zastosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego, gdy badanie lekowrażliwości wykazało oporność na tulatromycynę, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona. Nie podawać jednocześnie z antybiotykami o podobnym mechanizmie działania, takimi jak inne makrolidy lub linkozamidy.

Owce:

Skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego zanokcicy może być ograniczana przez inne czynniki, takie jak wilgotne środowisko, jak również niewłaściwy sposób zarządzania gospodarstwem. Dlatego też leczenie zanokcicy powinno być podejmowane wraz z innymi mechanizmami zarządzania stadem np. zapewnieniem suchego środowiska.

Leczenie antybiotykami łagodnej postaci zanokcicy nie jest uznawane za odpowiednie.

Tulatromycyna wykazuje ograniczoną skuteczność u owiec z ciężkimi objawami klinicznymi lub przewlekłą postacią zanokcicy, dlatego produkt powinien być podawany tylko w początkowym stadium choroby.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego powinno się opierać na badaniu lekowrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeśli nie jest to możliwe, terapia powinna być oparta na danych epidemiologicznych i wiedzy o lekowrażliwości docelowych bakterii na poziomie lokalnym (regionalnym, gospodarstwa).

Podczas stosowania produktu należy uwzględnić oficjalne, krajowe i lokalne wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego niezgodnie z zaleceniami podanymi w ChWPL może zwiększać częstość występowania bakterii opornych na tulatromycynę i zmniejszać skuteczność leczenia innymi makrolidami, linkozamidami i streptograminami z grupy B, ze względu na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Tulatromycyna powoduje podrażnienie oczu. Po przypadkowym kontakcie z oczami, należy natychmiast przemyć je czystą wodą.

Tulatromycyna może powodować reakcję uczuleniową po kontakcie ze skórą wywołując np. zaczerwienienie skóry (rumień) i/lub zapalenie skóry. Po przypadkowym kontakcie ze skórą, należy natychmiast przemyć to miejsce wodą z mydłem.

Po zastosowaniu umyć ręce.

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

Jeżeli istnieje podejrzenie reakcji nadwrażliwości po przypadkowym narażeniu (objawiającej się np. świądem, trudnościami w oddychaniu, pokrzywką, obrzękiem twarzy, nudnościami, wymiotami) należy zastosować odpowiednie leczenie. 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):	Ból w miejscu iniekcji ¹ , Opuchlizna w miejscu iniekcji ² , Obrzęk w miejscu iniekcji ² , Przekrwienie w miejscu iniekcji ² , Zwłóknienie w miejscu iniekcji ² , Krwotok w miejscu iniekcji ²
---	--

¹ przejściowe

² Odwracalne i może się utrzymywać przez około 30 dni po iniekcji.

Świnie:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Obrzęk w miejscu iniekcji ¹ , Przekrwienie w miejscu iniekcji ¹ , Zwłóknienie w miejscu iniekcji ¹ , Krwotok w miejscu iniekcji ¹
---	---

¹ Odwracalne i może się utrzymywać przez około 30 dni po iniekcji.

Owce:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Niepokój (potrząsanie głową, pocieranie miejsca iniekcji, chodzenie do tyłu) ¹
---	---

¹ Przejściowe, ustępujące 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 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 i laktacja:

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogenne, toksycznego dla płodu lub 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.

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

Świnie

Podanie domięśniowe.

Pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe w szyję, w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/40 kg masy ciała).

Podczas leczenia świń o masie ciała przekraczającej 80 kg, podawaną dawkę należy podzielić tak, aby nie wstrzykiwać w jedno miejsce więcej niż 2 ml.

Podczas leczenia chorób układu oddechowego zaleca się leczenie zwierząt we wczesnych stadiach choroby i ocenę skutków leczenia w ciągu 48 godzin po podaniu. Jeżeli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się, uległy zaostrzeniu lub doszło do nawrotu choroby, należy zmienić leczenie wprowadzając inny antybiotyk, który powinien być stosowany do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

Owce

Podanie domięśniowe.

Pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe w szyję, w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/40 kg masy ciała).

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

W przypadku stosowania fiolek wielodawkowych, zaleca się użycie igły do aspiracji lub automatu do wstrzykiwań, aby uniknąć nadmiernego uszkodzenia korka.

Korek może być bezpiecznie przekłuty do 125 razy w przypadku butelki o pojemności 50 ml i 100 ml. Korek może być bezpiecznie przekłuty do 250 razy w przypadku butelki o pojemności 250 ml.

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

U bydła przy podaniu dawki trzykrotnie, pięciokrotnie lub dziesięciokrotnie przekraczającej zalecaną dawkę obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, w tym niepokój, potrząsanie głową, grzebanie w ziemi oraz krótkotrwałe zmniejszenie pobierania pokarmu. U bydła otrzymującego dawkę pięć do sześciokrotnie wyższą niż zalecana, obserwowano łagodne zwyrodnienie mięśnia sercowego.

U młodych świń o masie ciała około 10 kg, którym podawano dawkę trzy lub pięciokrotnie przekraczającą dawkę terapeutyczną, obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, w tym nadmierną wokalizację i niepokój. Gdy produkt podawano w mięśnie kończyny miednicznej obserwowano kulawiznę.

U jagniąt (w wieku około 6 tygodni), po podaniu dawek trzy i pięciokrotnie większych niż rekomendowane, obserwowano przejściowe objawy dyskomfortu w miejscu iniekcji, włączając chodzenie do tyłu, potrząsanie głową, pocieranie miejsca wstrzyknięcia, kładzenie się i wstawanie, wokalizację.

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

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 w okresie laktacji, 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, otrzymywanym z produktu fermentacji. Różni się od wielu innych makrolidów wydłużonym czasem działania, co jest częściowo spowodowane obecnością trzech grup aminowych, dzięki którym została ona zaliczona do chemicznej podklasy trójamilidów.

Makrolidy są antybiotykami działającymi bakteriostatycznie i hamują biosyntezę istotnych białek poprzez selektywne wiązanie się z rybosomalnym RNA bakterii. Ich działanie polega na nasileniu odłączania peptydylo-tRNA od rybosomów podczas procesu translokacji.

Tulatromycyna wykazuje *in vitro* aktywność 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 będącym najczęstszą przyczyną schorzeń układu oddechowego u bydła oraz świń. W przypadku niektórych izolatów *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae* stwierdzono zwiększone wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC). *In vitro* wykazano aktywność przeciw *Dichelobacter nodosus* (wir.) - bakteryjny patogen najczęściej wywołujący zakaźne pododermatitis (zanokcicę) u owiec.

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

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI) ustalił wartości graniczne wrażliwości dla tulatromycyny przeciw *M. haemolytica*, *P. multocida* i *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* pochodzącym 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 rozwinąć się w wyniku mutacji genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA) lub niektóre białka rybosomalne; na skutek enzymatycznej modyfikacji (metylacji) miejsca docelowego w 23S rRNA, co powoduje także wzrost oporności krzyżowej na linkozamidy oraz streptograminy z grupy B (oporność MLS_B); na skutek inaktywacji enzymatycznej lub wpływu makrolidów. Oporność MLS_B może być typu konstytutywnego lub induktywnego. Oporność może być chromosomowa lub kodowana plazmidem i może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeżeli związana jest z transpozonami, plazmidami, elementami skalającymi i sprzęgającymi. Dodatkowo plastyczność genomowa *Mycoplasma* jest wzmacniana transferem horyzontalnym dużych fragmentów chromosomów.

W badaniach doświadczalnych wykazano, że poza właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi, tulatromycyna ma działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. Zarówno w bydłych, jak i świńskich komórkach polimorfojadrzastych (PMN, neutrofile) tulatromycyna pobudza apoptozę (zaprogramowaną śmierć komórki) i usuwanie martwych komórek przez makrofagi. Obniża produkcję mediatorów prozapalnych - leukotrienów B4 i CXCL-8 oraz indukuje produkcję przeciwzapalnych i ułatwiających rozpuszczanie lipidów – lipoksyn A4.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Farmakokinetykę tulatromycyny u bydła po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg masy ciała charakteryzowało szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja.

Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,5 µg/ml i osiągnięte było około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż w osoczu, co wyraźnie potwierdza odkładanie się znacznych ilości tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednak stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu dochodziło do jego powolnego spadku, a biologiczny okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 90 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie i wynosiło około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 11 l/kg. Biodostępność tulatromycyny u bydła po podaniu podskórnym wynosiła około 90%.

Farmakokinetykę tulatromycyny u świń po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg masy ciała również charakteryzowało szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,6 µg/ml i osiągnięte było w około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż stężenia osiągnięte w osoczu, co wyraźnie potwierdza gromadzenie się znacznych ilości tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednak stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu dochodziło do jego powolnego spadku, a biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) w osoczu wynosił 91 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie i wynosiło około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 13,2 l/kg. Biodostępność tulatromycyny u świń po podaniu domięśniowym wynosiła około 88%.

U owiec tulatromycyna, po podaniu pojedynczej, domięśniowej dawki 2,5 mg/kg masy ciała najwyższe stężenie w osoczu (C_{max}) na poziomie 1,19 µg/ml osiągnięto po około 15 minutach (T_{max}), a biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 69,7 godzin. Wiązanie z białkami osocza wynosiło około 60-75%. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucyjna 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.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 29 miesięcy
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni

5.3 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania weterynaryjnego produktu leczniczego.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolki wielowarstwowe (COEX) z PP/HV/EVOH/HV/PP zamykane korkiem z gumy bromobutyłowej typu I oraz aluminiowym/plastikowym wieczkiem typu flip-off.

Wielkości opakowań:

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 niezużytych 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

Przedsiębiorstwo Wielobranżowe Vet-Agro Sp. z o.o.

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

3069/21

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11/02/2021

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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>).