

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Tulaject 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:

Monotioglicerol 5 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny, bezbarwny do jasnożółtego roztwór, bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnię i owce.

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych 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 produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

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

Świnie

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

Owce

Leczenie wczesnego stadium zankocicy wywołanej przez wirulentny *Dichelobacter nodosus* w przypadkach wymagających leczenia ogólnoustrojowego.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

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

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Ten produkt leczniczy weterynaryjny powinien być stosowany w oparciu o wyniki badań wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. **Jeżeli nie jest to możliwe, terapia powinna być oparta na lokalnych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) informacjach epidemiologicznych o wrażliwości docelowych bakterii.** Podczas stosowania produktu należy wziąć pod uwagę oficjalne, krajowe i regionalne wytyczne dotyczące prowadzenia terapii antybiotykowej. Stosowanie tego produktu niezgodnie z instrukcjami podanymi w ChPLW może zwiększać częstość występowania oporności bakterii na tulatromycynę i może obniżać skuteczność leczenia innymi makrolidami, linkozamidami i streptograminami z grupy B, w związku z możliwością występowania oporności krzyżowej.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Tulatromycyna powoduje podrażnienie oczu. Jeżeli lek przypadkowo dostanie się do oka, należy natychmiast przemyć je czystą wodą.

Tulatromycyna może powodować reakcję uczuleniową w kontakcie ze skórą. 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.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Podskórne podawanie produktu leczniczego weterynaryjnego u bydła powoduje bardzo często przejściowe reakcje bólowe i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, który może utrzymać się do 30 dni po podaniu. Nie stwierdzono występowania podobnych zmian po podaniu domięśniowym u świń i owiec.

Zmiany patomorfologiczne (włączając odwracalne przekrwienie, obrzęk, zwłóknienie i krwawienie) w miejscu iniekcji bardzo często utrzymują się przez około 30 dni po podaniu u bydła i świń. U owiec przejściowe objawy dyskomfortu (potrząsanie głową, pocieranie miejsca iniekcji, chodzenie do tyłu) są bardzo częste po podaniu domięśniowym. Objawy te ustępują w ciągu kilku minut.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Badania laboratoryjne przeprowadzone na szczurach i królikach nie dostarczyły żadnych dowodów działania teratogennego bądź toksycznego dla płodu i samicy. Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nieznane.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

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 przekraczającej 300 kg, podawaną 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.).

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

Podczas leczenia chorób układu oddechowego zaleca się leczenie zwierząt we wczesnych stadiach choroby i ocenę skutków leczenia w ciągu 48 godzin po podaniu produktu. 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 mięśnie szyi, w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml/40 kg m.c.).

Aby uniknąć podania zbyt niskiej dawki i zagwarantować właściwe dawkowanie, należy z możliwie największą dokładnością ocenić masę ciała zwierzęcia. W przypadku stosowania fiolek wielokrotnego użytku, zaleca się użycie oddzielnych igieł do stosowania produktu lub automatu do wstrzykiwań, aby uniknąć nadmiernego uszkodzenia korka. Korek może być bezpiecznie przekłuty do 20 razy.

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

U bydła przy podaniu dawki trzykrotnie, pięciokrotnie i dziesięciokrotnie przekraczającej dawkę zalecaną pojawiły się przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, obserwowano ponadto niepokój, potrząsanie głową, grzebanie w ziemi oraz krótkotrwałe zmniejszenie pobierania pokarmu. U bydła otrzymującego dawkę 5-6-krotnie wyższą niż zalecana, stwierdzono łagodne zwyrodnienie mięśnia sercowego.

U młodych świń o masie ciała około 10 kg, którym podawano produkt w dawce trzy lub pięciokrotnie przewyższającej dawkę terapeutyczną, stwierdzono przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji oraz 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 oraz beczenie.

4.11 Okres(-y) 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 planowanym porodem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki do stosowania ogólnego, makrolidy.

Kod ATC vet: QJ01FA94.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tulatromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, który otrzymywany jest 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 białek komórki 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 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 kliniczne wartości graniczne dla tulatromycyny dla *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni* pochodzących z układu oddechowego bydła oraz *P. multocida* i *B. bronchiseptica* pochodzących z układu oddechowego świń na $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ jako 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 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 MLSB); na skutek inaktywacji enzymatycznej lub wpływu makrolidów. Oporność MLSB 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 zwiększana przez transfer horyzontalny dużych fragmentów chromosomalnych.

Poza właściwościami antymikrobiologicznymi, 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 (zaprogramowana śmierć komórki) i uprzątnięcia martwych komórek przez makrofagi. Obniża produkcję mediatorów prozapalnych - leukotrienów B4 i CXCL-8 oraz indukuje produkcję przeciwzapalnych i ułatwiających rozpuszczanie lipidów – lipoksyn A4.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę tulatromycyny u bydła po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. charakteryzowało szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,5 $\mu\text{g/ml}$ i osiągnięte było w 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 m.c. również charakteryzowało szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,6 $\mu\text{g/ml}$ 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 m.c. osiąga najwyższe stężenie w osoczu (C_{max}) na poziomie 1,19 µg/ml po około 15 minutach (T_{max}), a półokres eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi 69,7 godzin. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 60-75%. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucyjna w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 31,7 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu domięśniowym u owiec wynosi 100%.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Monotioglicerol
Glikol propylenowy
Kwas cytrynowy
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (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 podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej powlekany fluoropolimerem i aluminiowym kapslem.

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę 50 ml
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę 100 ml
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę 250 ml

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 usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Alivira Animal Health Limited
16 Glenoaks Close, Glenconner,

Clonmel
Co Tipperary
Irlandia.E91T8Y6.

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

3071/21

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16/02/2021

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

07/2022

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

Nie dotyczy