

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Doraxx 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, świnie 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 leczniczego weterynaryjnego 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 (SRD) u świń związanych z *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* wrażliwymi na tulatromycynę. Przed zastosowaniem produktu leczniczego weterynaryjnego należy potwierdzić występowanie choroby w grupie zwierząt.

Produkt leczniczy weterynaryjny należy stosować tylko wtedy, gdy oczekuje się, że choroba rozwinie się u świń w ciągu 2-3 dni.

Owce

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

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku 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 antybiotykami o podobnym mechanizmie działania, takimi jak makrolidy lub linkozamidy.

Owce:

Skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego zanokcicy może być ograniczana przez inne czynniki, takie jak wilgotne środowisko, a także niewłaściwe zarządzanie 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 uważane za właściwe. Tulatromycyna wykazuje ograniczoną skuteczność u owiec z ciężkimi objawami klinicznymi lub przewlekłą postacią zanokcicy, dlatego też powinna być podawana tylko w początkowym stadium rozwoju choroby.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Produkt leczniczy weterynaryjny powinien być stosowany na podstawie wyników badań wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie należy prowadzić na podstawie miejscowych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) danych epidemiologicznych dotyczących wrażliwości docelowych bakterii. Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy wziąć pod uwagę oficjalne krajowe i regionalne wytyczne dotyczące prowadzenia terapii antybiotykowej.

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego niezgodnie z instrukcjami podanymi w niniejszej ChPLW może zwiększać częstość występowania bakterii opornych na tulatromycynę i może zmniejszać skuteczność terapii z wykorzystaniem innych makrolidów, linkozamidów lub streptogramin z grupy B ze względu na możliwość występowania oporności krzyżowej.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Tulatromycyna jest drażniąca dla oczu. Jeżeli lek przypadkowo dostanie się do oka, należy natychmiast przemyć je czystą wodą.

Tulatromycyna może powodować reakcję uczuleniową przy 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 utrzymywać 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 przypadku leczenia 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.).

W przypadku 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 odpowiedzi na leczenie w ciągu 48 godzin po podaniu produktu. Jeżeli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się, uległy zaostrzeniu lub doszło do nawrotu choroby, należy zmienić terapię wprowadzając inny antybiotyk, który powinien być stosowany do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

Owce

Podanie domięśniowe.

Pojedyncza iniekcja domięśniowa w mięśnie szyi w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml / 40 kg masy ciała).

Aby zapewnić właściwe dawkowanie, masa ciała zwierzęcia powinna być określona jak najdokładniej. W przypadku stosowania fiolek wielokrotnego użycia zaleca się użycie igły do aspiracji lub automatu do wstrzykiwań, aby uniknąć nadmiernego uszkodzenia korka.

Korek można bezpiecznie nakłuć do 25 razy w przypadku fiolek o pojemności 100 ml i 50 razy w przypadku fiolek o pojemności 250 ml.

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 obserwowano 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 pięciokrotnie lub sześciokrotnie 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 miedniczej obserwowano kulawiznę.

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

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 ogólnoustrojowe, makrolidy. Kod ATCvet: 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 (ang. triamilide).

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

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 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) ustanowił kliniczne wartości graniczne dla aktywności tulatromycyny wobec *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni* pochodzących z układu oddechowego bydła oraz *P. multocida* i *B. bronchiseptica* pochodzących z układu oddechowego świń jako wrażliwe przy wartości

$\leq 16 \mu\text{g/ml}$ oraz odporne przy wartości $\geq 64 \mu\text{g/ml}$.

W przypadku *A. pleuropneumoniae* pochodzącego z układu oddechowego świń wartość graniczna dla wrażliwości została ustalona jako $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. Instytut CLSI opublikował również kliniczne wartości graniczne dla tulatromycyny na podstawie metody krążkowo-dyfuzyjnej (dokument instytutu CLSI VET08, wydanie 4. z 2018 r.). Brak jest dostępnych wartości granicznych dla *H. parasuis*. EUCAST ani CLSI nie stworzyły standardowych metod badania środków przeciwbakteryjnych Przeciwno weterynaryjnym gatunkom *Mycoplasma* i dlatego nie ustalono żadnych kryteriów umożliwiających interpretację.

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 transpozonomami, plazmidami, elementami integrującymi lub sprzężonymi. Dodatkowo genetyczna plastyczność *Mycoplasma* jest zwiększana przez poziome przenoszenie dużych fragmentów chromosomów.

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 (zaprogramowana śmierć komórki) i uprzątania 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 $2,5 \text{ mg/kg m.c.}$ 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 około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż stężenia osiągnięte 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 $2,5 \text{ mg/kg m.c.}$ 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 $13,2 \text{ l/kg}$. Biodostępność tulatromycyny u świń po podaniu domięśniowym wynosiła około 88%.

U owiec tulatromycyna, po podaniu pojedynczej, domięśniowej dawki $2,5 \text{ mg/kg m.c.}$ osiąga najwyższe stężenie w osoczu (C_{max}) na poziomie $1,19 \mu\text{g/ml}$ po około 15 minutach (T_{max}), a okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 69,7 godzin. Wiązanie z białkami osocza wynosiło około 60-75%. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosiła $31,7 \text{ l/kg}$. Biodostępność tulatromycyny po podaniu domięśniowym u owiec wynosiła 100%.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Monotioglicerol
Glikol propylenowy
Kwas cytrynowy
Kwas solny rozcieńczony (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: 30 miesięcy.
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

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej powlekanym fluoropolimerem, zabezpieczone aluminiowym kapslem.

Wielkość opakowania:

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

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Holandia

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

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

Nie dotyczy.