

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 100 mg

Substancje pomocnicze:

Kwas cytrynowy (E330) 19,2 mg

Monotioglicerol 5 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór klarowny, bezbarwny do jasnożółtego.

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 zespołu oddechowego bydła (ang. bovine respiratory disease – BRD) związanego 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 (ang. infectious bovine keratoconjunctivitis – IBK), związanego z zakażeniem *Moraxella bovis*, wrażliwą na tulatromycynę.

Świnie

Leczenie i metafilaktyka zespołu oddechowego świń (ang. swine respiratory disease – SRD) związanego z *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, wrażliwymi na tulatromycynę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie. Produkt powinien być stosowany tylko wtedy, jeśli u świń spodziewany jest rozwój choroby w ciągu 2–3 dni.

Owce

Leczenie wczesnego stadium zakaźnej zanokcicy wywołanej przez wirulentny *Dichelobacter nodosus*, wymagającej leczenia ogólnoustrojowego.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na antybiotyki makrolidowe lub dowolną substancję pomocniczą. Nie podawać produktu jednocześnie z innymi makrolidami ani linkozamidami (patrz punkt 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Owce:

Skuteczność leczenia przeciwdrobnoustrojowego zanokcicy może być zmniejszona przez inne czynniki, takie jak wilgotne środowisko, jak również niewłaściwy sposób zarządzania gospodarstwem. W związku z tym leczenie zanokcicy powinno być podejmowane z jednoczesnym zapewnieniem odpowiednich warunków zoohigienicznych, np. suchego otoczenia.

Leczenie łagodnej postaci zanokcicy antybiotykami nie jest uznawane za właściwe. Tulatromycyna wykazuje ograniczoną skuteczność u owiec z ciężkimi objawami klinicznymi lub przewlekłą postacią zanokcicy, dlatego powinna być podawana tylko w początkowym stadium choroby.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Produkt powinien być stosowany w oparciu o wyniki badań lekowrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeżeli takie badanie nie jest możliwe, leczenie należy stosować w oparciu o lokalne (regionalne, na poziomie gospodarstwa) dane epidemiologiczne, dotyczące lekowrażliwości docelowych szczepów bakterii.

Podczas stosowania produktu należy wziąć pod uwagę oficjalne narodowe i regionalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków.

Stosowanie produktu niezgodnie z zaleceniami podanymi w ChPLW może zwiększać częstość występowania bakterii opornych na tulatromycynę i zmniejszyć skuteczność leczenia innymi makrolidami ze względu na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Tulatromycyna działa drażniąco na oczy. W przypadku dostania się leku do oka, należy natychmiast przemyć je czystą wodą.

Tulatromycyna może wywołać reakcję uczuleniową po kontakcie ze skórą. Po przypadkowym kontakcie ze skórą należy natychmiast przemyć ją wodą z mydłem.

Produkt może wywołać reakcje nadwrażliwości (alergiczne). Osoby o znanej nadwrażliwości na tulatromycynę powinny unikać kontaktu z produktem.

Po podaniu umyć ręce.

Przypadkowa samoiniekcja może spowodować reakcje bólowe oraz miejscowy obrzęk, który może się utrzymywać przez kilka dni. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć samoiniekcji.

Po przypadkowej samoiniekcji należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz pokazać lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Podskórne podanie tulatromycyny u bydła bardzo często powoduje przejściowe reakcje bólowe i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, który może utrzymać się do 30 dni po podaniu. Nie zaobserwowano występowania podobnych reakcji po podaniu domięśniowym u świń i owiec.

Zmiany patomorfologiczne (w tym odwracalne przekrwienie, obrzęk, zwłóknienie i krwawienie) w miejscu iniekcji u bydła i świń bardzo często utrzymują się przez około 30 dni po podaniu. Po podaniu domięśniowym u owiec bardzo częste są przejściowe objawy dyskomfortu (potrząsanie głową, pocieranie miejsca iniekcji, chodzenie do tyłu). 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 wykazały 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 stosunku korzyści do ryzyka.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Występuje oporność krzyżowa z innymi makrolidami. Nie podawać jednocześnie z innymi antybiotykami o podobnym mechanizmie działania, takimi jak inne makrolidy lub linkozamidy.

4.9 Dawkowanie i droga podawania

Bydło

Podanie podskórne.

Pojedyncze wstrzyknięcie podskórne dawki 2,5 mg tulatromycyny/kg m.c. (co odpowiada 1 ml/40 kg m.c.). W przypadku leczenia 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 dawki 2,5 mg tulatromycyny/kg m.c. (co odpowiada 1 ml/40 kg m.c.).

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

Leczenie zespołu oddechowego zaleca się rozpoczynać we wczesnych stadiach choroby i ocenić skutki leczenia po 48 godzinach od podania. Jeżeli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się, uległy zaostrzeniu lub doszło do nawrotu choroby, należy zmienić leczenie, wprowadzić inny antybiotyk i kontynuować podawanie do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

Owce

Podanie domięśniowe.

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

Aby uniknąć podania zbyt niskiej dawki i zapewnić właściwe dawkowanie, należy określić masę ciała zwierzęcia tak dokładnie, jak to możliwe. W przypadku stosowania fiolek wielokrotnego użycia zaleca się użycie igły do aspiracji lub automatu do wstrzykiwań, aby uniknąć nadmiernego przekłuwania korka. Korek znajdujący się w fiolkach 50 ml i 100 ml może być bezpiecznie przeбитo maksymalnie 52 razy. Korek znajdujący się w fiolkach o pojemności 250 ml, 500 ml i 1000 ml może być bezpiecznie przeбитo maksymalnie 80 razy.

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

U bydła po podaniu dawki trzykrotnie, pięciokrotnie i dziesięciokrotnie przekraczającej dawkę zalecaną pojawiły się przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, w tym niepokój, potrząsanie głową, grzebanie w ziemi oraz krótkotrwałe zmniejszenie pobierania paszy. 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 przekraczającej dawkę zalecaną, obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, w tym nadmierną wokalizację i niepokój. Obserwowano kulawiznę po podaniu produktu w mięśnie kończyny miednicznej.

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

4.11 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, których mleko będzie przeznaczone do spożycia przez ludzi na 2 miesiące przed planowanym porodem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, 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.

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 translokacji.

Tulatromycyna *in vitro* wykazuje 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 chorób układu oddechowego u bydła oraz świń. W przypadku niektórych izolatów *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae* stwierdzono zwiększone wartości MIC. *In vitro* wykazano aktywność przeciw wirulentnym szczepom *Dichelobacter nodosus*, bakteryjnemu patogenowi najczęściej wywołującemu zakaźną zanokcicę u owiec.

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

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), a także na skutek inaktywacji enzymatycznej lub aktywnego wypompowywania makrolidów. Oporność MLS_B może być typu konstytutywnego lub induktywnego. Oporność może być chromosomowa lub kodowana na plazmidach i może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeżeli związana jest z transpozonomami lub plazmidami.

W badaniach doświadczalnych wykazano, że poza właściwościami antymikrobiologicznymi tulatromycyna ma działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. Zarówno w bydłych, jak i świńskich komórkach polimorfojądrowych (PMN, neutrofile) tulatromycyna doprowadza do apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki) i uprzątnięcia martwych komórek przez makrofagi. Obniża produkcję mediatorów prozapalnych – leukotrienów B₄ i CXCL-8 oraz indukuje produkcję lipidów przeciwzapalnych i wstępnie wygaszających stan zapalny – lipoksyn A₄.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę tulatromycyny u bydła po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. charakteryzowało szybkie wchłanianie dużych ilości substancji oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,5 µg/ml i osiągnięte było w około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż w osoczu. To wyraźnie potwierdza odkładanie się znacznych ilości tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych, jednak nie jest znane stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach. Stężenie w osoczu po osiągnięciu poziomu maksymalnego powoli spadało, 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 µg/ml i osiągnięte było w około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż w osoczu. To wyraźnie potwierdza odkładanie się znacznych ilości tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych, jednak nie jest znane stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu dochodziło do jego powolnego spadku, a biologiczny okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił około 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. osiągała najwyższe stężenie w osoczu (C_{max}) na poziomie 1,19 µg/ml po około 15 minutach (T_{max}), a okres połowicznej 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 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 (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: 24 miesiące

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki szklane: Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego weterynaryjnego.

Fiolki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE): Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I lub fiolka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej typu I i aluminiowym kapslem.

Wielkość opakowania:

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.
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 500 ml.
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 1 l.

Fiolki o objętości 1 l są to wyłącznie fiolki z HDPE.

Fiolki o pojemności 500 ml i 1 l nie mogą być stosowane dla świń i owiec.

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

(Tylko Wielka Brytania) Norbrook Laboratories Ltd
Station Works
Newry
Co. Down
BT35 6JP

(Pozostałe państwa UE) Norbrook Laboratories (Ireland) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlandia

8. NUMER 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.

