

B. ULOTKA INFORMACYJNA

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

**1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY
ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY**

Podmiot odpowiedzialny:

(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

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

Norbrook Laboratories Ltd
Station Works
Newry
Co. Down
BT35 6JP

Norbrook Manufacturing Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlandia

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ I INNYCH SUBSTANCJI

1 ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 100 mg

Substancje pomocnicze:

Kwas cytrynowy (E330) 19,2 mg
Monotioglicerol 5 mg

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Bydło

Leczenie i metafilaktyka zespołu oddechowego bydła, 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 (IBK), związanego z zakażeniem *Moraxella bovis*, wrażliwą na tulatromycynę.

Świnie

Leczenie i metafilaktyka zespołu oddechowego świń (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.

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości docelowych gatunków zwierząt na antybiotyki makrolidowe lub dowolną substancję pomocniczą. Nie podawać produktu jednocześnie z innymi makrolidami ani linkozamidami.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Podskórne podanie produktu 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).

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

Można również zgłosić działania niepożądane poprzez krajowy system raportowania (www.urpl.gov.pl).

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło, świnie i owce



8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA I SPOSÓB PODANIA

Bydło (leczenie i metafilaktyka)

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

Pojedyncze wstrzyknięcie podskórne. 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

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

Pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe w mięśnie szyi. 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.

Owce

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

Pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe w mięśnie szyi.

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

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.

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.

10. 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.

11. SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie „Terminu ważności (EXP)” podanego na etykiecie.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia dla owiec:

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

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 leczniczego niezgodnie z zaleceniami podanymi w ChPLW może zwiększać częstość występowania bakterii opornych na tularromycynę i zmniejszyć skuteczność leczenia innymi makrolidami, linkozamidami i streptograminami z grupy B ze względu na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej (oporność MLS_B).

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

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

Tularromycyna może wywołać podrażnienie skóry lub 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 tularromycynę powinny unikać kontaktu z produktem.

Po podaniu umyć ręce.

Przypadkowa samoiniekcja może spowodować reakcje bólowe oraz miejscowy obrzęk, utrzymujący się 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.

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogenego 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.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Nie podawać jednocześnie z innymi antybiotykami o podobnym mechanizmie działania, takimi jak makrolidy lub linkozamidy.

Przedawkowanie (objawy, postępowanie w nagłych przypadkach, odtrutki):

U bydła po podaniu dawki trzykrotnie, pięciokrotnie i dziesięciokrotnie przekraczającej dawkę zalecaną obserwowano 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 miedniczej.

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.

Niezgodności farmaceutyczne:

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

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Odpady należy usuwać w sposób zgodny z lokalnymi wymogami lub należy zapytać lekarza weterynarii o sposoby usunięcia niepotrzebnych leków. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

15. INNE INFORMACJE

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 translacji.

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 plazmidem 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.

Farmakokinetykę tulatromycyny u bydła po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. charakteryzowało szybkie i 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. 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 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 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 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 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%.

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 1000 ml nie mogą być stosowane dla świń i owiec.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.