

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA

1. Nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego

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

2. Skład

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 100 mg

Substancja pomocnicza:

Monotioglicerol 5 mg

Klarowny, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek.

3. Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnię i owce

4. Wskazania lecznicze

Bydło

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego bydła (BRD) związanych z zakażeniem *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis* wrażliwymi na tulatromycynę. Przed zastosowaniem weterynaryjnego produktu leczniczego należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

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

Świnię

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

Owce

Leczenie wczesnych stadiów zankocicy (nekrobaciloza międzypalcowa lub ropowica międzypalcowa) związanej z zakażeniem zjadliwą bakterią *Dichelobacter nodosus* wymagającej leczenia systemowego.

5. Przeciwwskazania

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

6. Specjalne ostrzeżenia

Specjalne ostrzeżenia:

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

Owce:

Skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego zanokcicy może być zmniejszona przez inne czynniki, takie jak wilgotne środowisko oraz niewłaściwe zarządzanie gospodarstwem. Leczenie zanokcicy powinno być zatem podjęte wraz z innymi działaniami służącymi poprawie zarządzania stadem, na przykład zapewnieniem suchego środowiska.

Antybiotykoterapia łagodnej formy zanokcicy nie jest uważana za właściwą. Tulatromycyna wykazała ograniczoną skuteczność u owiec z ciężkimi objawami klinicznymi lub z przewlekłą zanokcicą i dlatego powinna być podawana tylko we wczesnym stadium choroby.

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:
Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego powinno opierać się na badaniu lekowrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierzęcia. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na lokalnych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) danych epidemiologicznych o lekowrażliwości bakterii docelowych. Podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego należy wziąć pod uwagę oficjalne, krajowe i regionalne wytyczne dotyczące stosowania produktów przeciwdrobnoustrojowych.

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

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:
Tulatromycyna działa drażniąco na oczy. Jeżeli przypadkowo dostanie się do oka, należy natychmiast przemyć je czystą wodą.

Tulatromycyna może powodować reakcję uczuleniową po kontakcie ze skórą skutkującą np. zaczerwienieniem skóry (rumień) i (lub) zapaleniem skóry. Po przypadkowym kontakcie ze skórą, należy natychmiast przemyć skórę wodą z mydłem.

Po zastosowaniu umyć ręce.

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

W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości po przypadkowym kontakcie (rozpoznawanej na podstawie np. świądu, trudności w oddychaniu, pokrzywki, obrzęku twarzy, nudności, wymiotów) zastosować odpowiednie leczenie. Natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogennego, toksycznego dla płodu i szkodliwego dla samicy. Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:
Nieznane.

Przedawkowanie:

U bydła, któremu podawano produkt w dawce trzy, pięć lub dziesięć razy przekraczającej dawkę terapeutyczną, obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji. Zaliczał się do nich niepokój, potrząsanie głową, grzebanie w ziemi oraz krótkotrwałe zmniejszenie ilości pobieranej paszy. U bydła, któremu podawano produkt w dawce 5 do 6 razy większej niż zalecana, obserwowano łagodne zwyrodnienie mięśnia sercowego.

U młodych świń o masie ciała około 10 kg, którym podawano produkt w dawce trzy lub pięć razy przekraczającej dawkę terapeutyczną, obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji oraz nadmierną wokalizację i niepokój. W przypadku podania produktu w mięśnie kończyny miednicznej obserwowano kulawiznę.

U jagniąt (w wieku ok. 6 tygodni) przy dawkach trzy lub pięć razy przekraczających dawkę zalecaną obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji. Zalicza się do nich cofanie się, potrząsanie głową, pocieranie miejsca wstrzyknięcia, kładzenie się i wstawanie, beczenie.

Główne niezgodności farmaceutyczne:

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

7. Zdarzenia niepożądane

Bydło:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Ból w miejscu wstrzyknięcia ¹ Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ¹ Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. przekrwienie, obrzęk, zwłóknienie (blizny) i krwawienie) ²
---	---

¹przejściowe i mogą utrzymywać się do 30 dni

²odwracalne i utrzymują się przez około 30 dni po wstrzyknięciu

Świnie:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. przekrwienie, obrzęk, zwłóknienie (blizny) i krwawienie) ³
---	--

³odwracalne i utrzymują się przez około 30 dni po wstrzyknięciu

Owce:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Dyskomfort (np. potrząsanie głową – zaburzenia zachowania, drapanie w miejscu wstrzyknięcia, niepokój) ⁴
---	---

⁴te objawy są przejściowe i ustępują w ciągu kilku minut

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. W razie zaobserwowania zdarzeń niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, w pierwszej kolejności poinformuj o tym lekarza weterynarii. Można również zgłosić zdarzenia niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego przy użyciu danych kontaktowych zamieszczonych w końcowej części tej ulotki lub poprzez krajowy system zgłaszania: Departament Oceny Dokumentacji i Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Weterynaryjnych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Polska

Tel.: +48 22 49-21-687 Faks: +48 22 49-21-605

<https://smz.ezdrowie.gov.pl>

8. Dawkowanie dla każdego gatunku, drogi i sposób podania

Bydło

Podanie podskórne.

2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml/40 kg masy ciała).

Pojedyncze wstrzyknięcie podskórne. W przypadku leczenia bydła o masie ciała powyżej 300 kg dawkę podzielić tak, aby w jedno miejsce wstrzyknąć nie więcej niż 7,5 ml.

Świnie

Podanie domięśniowe.

2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml/40 kg masy ciała).

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

Owce

Podanie domięśniowe.

2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml/40 kg masy ciała).

Pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe w szyję.

9. Zalecenia dla prawidłowego podania

Przy chorobach układu oddechowego zaleca się leczenie zwierząt we wczesnych stadiach choroby i ocenę skutków leczenia w ciągu 48 godzin po podaniu. Jeśli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się, uległy zaostrzeniu lub doszło do nawrotu choroby, należy zmienić leczenie, wprowadzając inny antybiotyk, i kontynuować je do ustąpienia objawów klinicznych.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia. Zamknięcie można bezpiecznie nakłuć 15 razy. Aby zapobiec nadmiernemu zużyciu korka, należy stosować odpowiednie urządzenie do wielokrotnego dawkowania.

10. Okresy karencji

Tkanki jadalne:

Bydło: 22 dni.

Świnie: 13 dni.

Owce: 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 spodziewanym porodem.

11. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie używać tego weterynaryjnego produktu leczniczego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie po oznaczeniu „Exp”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

12. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii.

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 właściwymi krajowymi systemami odbioru odpadów. Pomoże to chronić środowisko.

13. Klasyfikacja weterynaryjnych produktów leczniczych

Wydawany na receptę weterynaryjną.

14. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wielkości opakowań

3225/22

Fiolki 20 ml, 50 ml, 100 ml i 250 ml ze szkła bezbarwnego typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym kapsłem pakowane do pudełka tekturowego. W pudełku znajduje się jedna fiołka.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

15. Data ostatniej aktualizacji ulotki informacyjnej

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Dane kontaktowe

Podmiot odpowiedzialny oraz dane kontaktowe do zgłaszania podejrzeń zdarzeń niepożądanych:

Huvepharma NV

Uitbreidingstraat 80

2600 Antwerpen

Belgia

+32 3 288 18 49

pharmacovigilance@huvepharma.com

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

Biovet JSC

39 Petar Rakov Str

4550 Peshtera

Bułgaria

17. Inne informacje

Tulatromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, który otrzymywany jest z produktu fermentacji. Różni się od wielu innych makrolidów długim czasem działania, co częściowo wynika z obecności trzech grup aminowych. Dzięki temu została ona zaliczona do chemicznej podklasy trójamilidów.

Makrolidy są antybiotykami działającymi bakteriostatycznie. Dzięki selektywnemu wiązaniu z rybosomalnym RNA bakterii, hamują biosyntezę białek. Działają poprzez stymulowanie dysocjacji peptydylo-tRNA od rybosomu podczas procesu translacji.

Tulatromycyna w badaniach *in vitro* wykazuje aktywność wobec *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* będących najczęstszą przyczyną chorób układu oddechowego u bydła i świń. W przypadku niektórych izolatów *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae* stwierdzono podwyższone wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC). Wykazano aktywność *in vitro* wobec *Dichelobacter nodosus* (*vir*), patogenu bakteryjnego najczęściej związanego z występowaniem zanokcicy (nekrobaciloza międzypalcowa lub ropowica międzypalcowa) u owiec.

Tulatromycyna wykazuje również aktywność *in vitro* wobec *Moraxella bovis*, patogenu bakteryjnego najczęściej związanego z zakaźnym zapaleniem rogówki i spojówek (IBK) u bydła.

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI) ustalił kliniczne wartości graniczne wrażliwości dla tulatromycyny przeciw *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni* pochodzącym z układu oddechowego bydła i *P. multocida* i *B. bronchiseptica* pochodzącym z układu oddechowego świń jako ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ wrażliwe i ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ odporne. Dla *A. pleuropneumoniae* pochodzących z układu oddechowego świń wartość graniczna wrażliwości jest ustalona jako ≤ 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 produktów przeciwbakteryjnych przeciw istotnym w medycynie weterynaryjnej gatunkom *Mycoplasma* i dlatego nie ustalono kryteriów interpretacji.

Oporność na makrolidy może rozwinać się w wyniku mutacji genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA) lub niektóre białka rybosomalne; poprzez enzymatyczną modyfikację (metylację) miejsca docelowego w 23S rRNA, co powoduje także wzrost oporności krzyżowej na linkozamidy i streptograminy grupy B (oporność typu MLSB); poprzez inaktywację enzymatyczną; lub poprzez wpływ makrolidu. Oporność typu MLSB może być konstytutywna lub induktywna. Oporność może być chromosomalna lub kodowana plazmidem i może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeśli jest związana z transpozonomami, plazmidami, elementami skalającymi i sprzęgającymi. Dodatkowo plastyczność genomowa *Mycoplasma* jest zwiększana przez transfer horyzontalny dużych fragmentów chromosomalnych.

Oprócz właściwości przeciwdrobnoustrojowych w badaniach doświadczalnych tulatromycyna wykazała działanie immunomodulujące oraz przeciwzapalne. W bydlęcych i świńskich komórkach polimorfojądrzastych (PMN, neutrofile) tulatromycyna pobudza apoptozę (zaprogramowaną śmierć komórki) oraz usuwanie martwych komórek przez makrofagi. Obniża wytwarzanie mediatorów prozapalnych leukotrienów B₄ i CXCL-8 oraz indukuje wytwarzanie przeciwzapalnych i ułatwiających rozpuszczanie lipidów – lipoksyn A₄.

U bydła profil farmakokinetyczny tulatromycyny podanej w pojedynczej dawce podskórnej wynoszącej 2,5 mg/kg masy ciała, charakteryzował się szybkim i rozległym wchłanianiem, a następnie dużą objętością dystrybucji i powolną eliminacją. Maksymalne stężenie (C_{max}) w osoczu, wynoszące około 0,5 $\mu\text{g/ml}$, było osiągane około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż te osiągane w osoczu. Istnieją mocne dowody znacznej akumulacji tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednakże stężenie tulatromycyny w miejscu zakażenia w płucach *in vivo* nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu następował powolny spadek ekspozycji ogólnoustrojowej, z widocznym okresem półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszącym 90 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie, około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 11 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu podskórnym u bydła wynosiła około 90%.

U świń profil farmakokinetyczny tulatromycyny podanej w pojedynczej dawce domięśniowej wynoszącej 2,5 mg/kg masy ciała, charakteryzował się szybkim i rozległym wchłanianiem, a następnie dużą objętością dystrybucji i powolną eliminacją. Maksymalne stężenie (C_{max}) w osoczu, wynoszące około 0,6 $\mu\text{g/ml}$, było osiągane około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż te osiągane w osoczu. Istnieją mocne dowody znacznej akumulacji tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednakże stężenie tulatromycyny w miejscu zakażenia w płucach *in vivo* nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu następował powolny spadek ekspozycji ogólnoustrojowej, z widocznym okresem półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszącym około 91 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie, około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 13,2 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu domięśniowym u świń wynosiła około 88%.

U owiec profil farmakokinetyczny tulatromycyny podanej w pojedynczej dawce domięśniowej wynoszącej 2,5 mg/kg masy ciała osiągnął maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) wynoszące 1,19 $\mu\text{g/ml}$ w ciągu około 15 minut ($T_{\max}$) po podaniu, 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 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu domięśniowym u owiec wynosiła 100%.