

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatomycyna 100 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego.
Monioglicerol	5 mg
Glikol propylenowy	
Kwas cytrynowy jednowodny	
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)	
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)	
Woda do wstrzykiwań	

Klarowny roztwór, bezbarwny do jasnożółtego.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnia, owca.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Bydło

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego bydła (ang. bovine respiratory disease - BRD) wywołanych przez bakterie *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*. Przed zastosowaniem weterynaryjnego produktu leczniczego należy stwierdzić obecność choroby w stadzie.

Leczenie zakaźnego zapalenia rogówki i spojówki bydła (ang. infectious bovine keratoconjunctivitis - IBK) wywołanego przez bakterię *Moraxella bovis*.

Świnie

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego świń (ang. swine respiratory disease - SRD) wywołanych przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Glaesserella (Haemophilus) parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Przed zastosowaniem weterynaryjnego produktu leczniczego należy stwierdzić obecność choroby w stadzie. Weterynaryjny produkt leczniczy powinien być stosowany, jeśli u świń spodziewany jest rozwój choroby w ciągu 2–3 dni.

Owce

Leczenie wczesnego stadium zakaźnego pododermatitis (zanokcicy) wywołanego przez wirulentny *Dichelobacter nodosus* wymagający leczenia ogólnego.

3.3 Przeciwwskazania

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

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Wykazano oporność krzyżową pomiędzy tulatromycyną i innymi makrolidami. Należy dokładnie rozważyć zastosowanie tulatromycyny, jeśli badania wrażliwości wykazały oporność na inne makrolidy, linkozamidy i streptograminy z grupy B, ponieważ skuteczność może być zmniejszona (oporność krzyżowa).

Owce:

Skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego zanokcicy może być zmniejszona przez różne czynniki, takie jak wilgotne środowisko, jak również niewłaściwy sposób zarządzania gospodarstwem, dlatego leczenie zanokcicy należy połączyć z innymi środkami, na przykład zapewnieniem suchego środowiska.

Leczenie antybiotykami łagodnej zanokcicy nie jest uważane za właściwe. Tulatromycyna wykazuje ograniczoną skuteczność u owiec z ciężkimi objawami klinicznymi lub z przewlekłą postacią zanokcicy, dlatego należy ją podawać jedynie w początkowej fazie choroby.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Stosowanie produktu powinno opierać się na identyfikacji i badaniu wrażliwości docelowego patogenu(ów). Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na informacjach epidemiologicznych i wiedzy na temat wrażliwości docelowych patogenów na poziomie gospodarstwa lub na poziomie lokalnym/regionalnym.

Podczas stosowania produktu należy wziąć pod uwagę oficjalne krajowe i lokalne zasady polityki antybiotykowej.

Stosowanie produktu w inny sposób niż według instrukcji podanej w niniejszej charakterystyce weterynaryjnego produktu leczniczego może zwiększyć częstość występowania bakterii opornych na tulatromycynę i zmniejszyć skuteczność leczenia innymi makrolidami, linkozamidami i streptograminami z grupy B ze względu na możliwą oporność krzyżową.

Jako lek pierwszego rzutu należy zastosować antybiotyk o niższym ryzyku selekcji oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (niższa kategoria AMEG), jeśli badanie wrażliwości wskazuje na prawdopodobną skuteczność tego podejścia.

Jeżeli wystąpi reakcja nadwrażliwości, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Tulatromycyna jest drażniąca dla oczu. W razie przypadkowego kontaktu z oczami należy je natychmiast przepłukać czystą wodą.

Tulatromycyna może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą, co może prowadzić m.in. do zaczerwienienia skóry (rumień) i/lub zapalenia skóry. Po przypadkowym rozlaniu na skórę należy natychmiast umyć skórę wodą i mydłem.

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

Jeżeli podejrzewa się reakcję nadwrażliwości po przypadkowym narażeniu (charakteryzującą się np. swędzeniem, trudnościami w oddychaniu, pokrzywką, obrzękiem twarzy, nudnościami, wymiotami),

należy zastosować odpowiednie leczenie. Należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską i przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.
Po użyciu należy umyć ręce.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ^{1,2}
---	--

Bydło i świnię:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	reakcja w miejscu wstrzyknięcia ³ , obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zwłóknienie w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia ²
---	--

Owce:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	dyskomfort ⁴
---	-------------------------

¹ Po podaniu podskórnym.

² Objawy te mogą utrzymywać się do 30 dni.

³ Odwracalne zmiany przekrwienia.

⁴ Przemijające, ustępujące w ciągu kilku minut: potrząsanie głową, pocieranie w miejscu wstrzyknięcia, chodzenie do tyłu.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do podmiotu odpowiedzialnego lub do właściwych organów krajowych za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży lub laktacji nie zostało określone.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogennego, toksycznego dla płodu, szkodliwego dla samicy.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nieznane.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Bydło

Podanie podskórne.

Jednorazowe podanie podskórne 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego /40 kg masy ciała). W przypadku leczenia bydła o masie ciała powyżej 300 kg dawkę należy podzielić tak, aby w jedno miejsce nie podano więcej niż 7,5 ml.

Świnie

Podanie domięśniowe.

Jednorazowe podanie domięśniowe 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego /40 kg masy ciała) w szyję.

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

W przypadku jakiegokolwiek choroby układu oddechowego zaleca się leczenie zwierząt w początkowej fazie choroby i ocenę odpowiedzi na leczenie po 48 godzinach od podania. Jeśli kliniczne objawy choroby układu oddechowego utrzymują się, nasilają lub jeśli wystąpi nawrót, należy zmienić leczenie na inny antybiotyk i kontynuować leczenie do ustąpienia objawów klinicznych.

Owce

Podanie domięśniowe.

Jednorazowe podanie domięśniowe w szyję w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego /40 kg masy ciała).

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia, aby uniknąć podania zbyt małej dawki. W przypadku wielokrotnego użycia fiolki zaleca się użycie igły aspiracyjnej lub strzykawki wielodawkowej, aby uniknąć nadmiernego przekłucia korka.

Gumowy korek można przebić maksymalnie 30 razy.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

U bydła po dawce trzy-, pięcio- lub dziesięciokrotnie przekraczającej zalecaną dawkę obserwowano przejściowe oznaki związane z problemami w miejscu podania, w tym niepokój, potrząsanie głową, grzebanie nogami w ziemi i krótkotrwałe zmniejszenie spożycia paszy. U bydła, któremu podano dawkę od pięciu do sześciu razy większą niż zalecana, obserwowano łagodne zwyrodnienie mięśnia sercowego.

U młodych świń o masie ciała około 10 kg po podaniu trzy- lub pięciokrotnie większej dawki obserwowano przejściowe oznaki związane z problemami w miejscu podania, w tym nadmierną wokalizację i niepokój. Obserwowano także kulawiznę, jeśli miejscem podania była tylna kończyna. U jagniąt (w wieku około 6 tygodni) po podaniu trzy- lub pięciokrotnie większej dawki zalecanej obserwowano przemijające objawy związane z problemami w miejscu podania, w tym chodzenie do tyłu, potrząsanie głową, pocieranie w miejscu podania, kładzenie się i wstawanie, beczenie.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciw pasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 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 produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi na 2 miesiące przed spodziewanym porodem.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QJ01FA94

4.2 Dane farmakodynamiczne

Tulatromycyna jest półsyntetycznym środkiem przeciwbakteryjnym makrolidowym otrzymywanym z produktu fermentacji. Różni się od wielu innych makrolidów wydłużonym czasem działania, co częściowo wynika z obecności trzech grup aminowych, dzięki którym została ona zaliczona do chemicznej podklasy trójamilidów.

Makrolidy są antybiotykami o działaniu bakteriostatycznym. Hamują biosyntezę niezbędnych białek poprzez ich zdolność do selektywnego wiązania się z bakteryjnym rybosomalnym RNA. Ich działanie polega na nasileniu odłączania peptydylo-tRNA od rybosomów podczas procesu translokacji.

Tulatromycyna działa *in vitro* na *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis* oraz *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Glaesserella (Haemophilus) parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, czyli patogeny bakteryjne najczęściej związane z chorobami układu oddechowego u bydła i świń. W niektórych izolatach *Histophilus somni*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida* (bydło) stwierdzono podwyższone wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC). *In vitro* wykazano aktywność przeciwko *Dichelobacter nodosus* (wir.), który jest najczęściej związany z zakaźnym pododermatitis u owiec.

Tulatromycyna wykazuje także *in vitro* działanie przeciwko bakteryjnemu patogenowi *Moraxella bovis*, najczęściej związanemu z zakaźnym zapaleniem rogówki i spojówki bydła (IBK).

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (ang. Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI) ustalił następujące kliniczne wartości graniczne dla tulatromycyny przeciwko *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni* pochodzącym z układu oddechowego bydła oraz *P. multocida* i *B. bronchiseptica* pochodzącym z układu oddechowego świń jako: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ 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 opublikowało także kliniczne wartości graniczne dla tulatromycyny w oparciu o metodę dyfuzyjno-krażkową (dokument CLSI VET08, wyd. 4, 2018). Nie są dostępne kliniczne wartości graniczne dla *Glaesserella (Haemophilus) parasuis*. Ani EUCAST, ani CLSI nie ustaliły standardowych metod badania skuteczności środków przeciwbakteryjnych przeciwko weterynaryjnym gatunkom bakterii *Mycoplasma*, w związku z czym nie ustalono żadnych kryteriów interpretacyjnych.

Oporność na makrolidy może rozwinąć się w wyniku mutacji genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA) lub niektóre białka rybosomalnych. Dzieje się tak poprzez enzymatyczną modyfikację (metylację) miejsca docelowego 23S rRNA, co zwykle zwiększa oporność krzyżową z linkozamidami i streptograminami grupy B (oporność MLS_B); poprzez inaktywację enzymatyczną lub poprzez wpływ makrolidów (tzw. efflux). Oporność na MLS_B może być typu konstytutywnego lub induktywnego. Oporność może być chromosomowa lub kodowana plazmidem i może być przekazywana, gdy jest związana z transpozonami, plazmidami, elementami scalającymi i sprzęgającymi. Ponadto plastyczność genomowa *Mycoplasma* zwiększa się poprzez poziomy transfer dużych fragmentów chromosomalnych.

Oprócz właściwości przeciwdrobnoustrojowych tulatromycyna wykazuje również działanie immunomodulujące i przeciwzapalne, co wykazały badania eksperymentalne. Zarówno w bydłowych, jak i świńskich granulocytach obojętnochłonnych (PMN; neutrofile), tulatromycyna wywołuje apoptozę (zaprogramowaną śmierć komórki) w oraz usuwanie komórek apoptotycznych przez makrofagi. Zmniejsza to powstawanie mediatorów prozapalnych, leukotrienów B4 i CXCL-8, oraz indukuje tworzenie przeciwzapalnej i regulującej stan zapalny lipidowej lipoksyny A4.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny tulatromycyny u bydła po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg/kg masy ciała charakteryzował się szybkim i znaczącym wchłanianiem, a następnie rozległą dystrybucją i powolną eliminacją. Maksymalne stężenie ($C_{\max}$) w osoczu wynosiło około 0,5 µg/ml; zostało osiągnięte po około 30 minutach od podania ($T_{\max}$). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były istotnie wyższe niż w osoczu. Istnieją wyraźne dowody na znaczną kumulację tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednakże stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia następował powolny ogólnoustrojowy spadek, a pozorny okres półtrwania eliminacji ($t_{1/2}$) w osoczu wynosił 90 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niskie, 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%.

Profil farmakokinetyczny tulatromycyny u świń po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg/kg masy ciała charakteryzował się szybkim i znaczącym wchłanianiem, a następnie rozległą dystrybucją i powolną eliminacją. Maksymalne stężenie ($C_{\max}$) w osoczu wynosiło około 0,6 µg/ml; zostało osiągnięte po około 30 minutach od podania ($T_{\max}$). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były istotnie wyższe niż w osoczu. Istnieją wyraźne dowody na znaczną kumulację tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednakże stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia następował powolny ogólnoustrojowy spadek z pozornym okresem półtrwania eliminacji ($t_{1/2}$) w osoczu około 91 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niskie, 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%.

Profil farmakokinetyczny tulatromycyny u owiec po podaniu pojedynczej domięśniowej dawki 2,5 mg/kg masy ciała osiąga maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) wynoszące 1,19 µg/ml po około 15 minutach ($T_{\max}$) po podaniu i ma okres półtrwania ($t_{1/2}$) 69,7 godz. 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%.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

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

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania weterynaryjnego produktu leczniczego.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Pudełko tekturowe zawierające fiolkę z bezbarwnego szkła typu II o pojemności 50 ml lub 100 ml produktu zamykaną korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym kapslem typu flip-off.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

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 krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bioveta, a.s.

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

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:> <{DD/MM/RRRR}> <{DD miesiąc RRRR}>.

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<{MM/RRRR}>

<{DD/MM/RRRR}>

<{DD miesiąc RRRR}>

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

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