

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Macrosyn 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 jasno żółtego roztwór, bez widocznych cząsteczek.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnię i owce

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Bydło

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

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

Świnie

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

Owce

Leczenie wczesnego stadium zakaźnego pododermatitis owiec wywołanego przez wirulentny szczep *Dichelobacter nodosus*, wymagającego leczenia ogólnoustrojowego.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku znanej 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 lekami przeciwdrobnoustrojowymi o podobnym mechanizmie działania, takimi jak makrolidy lub linkozamidy.

Owce:

Skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego pododermatitis może być ograniczana przez inne czynniki, takie jak wilgotność otoczenia, jak również niewłaściwe zarządzanie gospodarstwem hodowlanym. Dlatego też leczenie pododermatitis powinno być podejmowane w połączeniu z innymi środkami zarządzania stadem hodowlanym, np. zapewnieniem suchego otoczenia.

Stosowanie antybiotyków w leczeniu łagodnej postaci pododermatitis nie jest uważane za odpowiednie. Tulatromycyna wykazała ograniczoną skuteczność u owiec z ciężkimi objawami klinicznymi lub przewlekłą postacią pododermatitis, dlatego też powinna być podawana wyłącznie we wczesnym stadium pododermatitis.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Stosowanie produktu powinno opierać się na badaniu lekowrażliwości bakterii wyizolowanych z organizmu zwierzęcia. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na lokalnych danych epidemiologicznych (na poziomie regionu lub gospodarstwa hodowlanego) dotyczących bakterii docelowych.

Stosowanie produktu powinno odbywać się z uwzględnieniem oficjalnych, krajowych lub lokalnych przepisów dotyczących stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Stosowanie produktu w sposób odbiegający od zaleceń zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego może zwiększyć populację bakterii opornych na tulatromycynę oraz zmniejszyć skuteczność leczenia, także innymi makrolidami linkozamidami i streptograminami grupy B w związku z możliwością wystąpienia oporności krzyżowej.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy bezzwłocznie zastosować właściwe leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Produkt jest drażniący dla oczu. W razie przypadkowego kontaktu oczu z produktem, należy natychmiast przemyć je czystą wodą.

Kontakt produktu ze skórą może powodować uczulenie powodujące m.in. zaczerwienienie skóry (rumień) i/lub zapalenie skóry. W razie przypadkowego rozlania na skórę, przemyć miejsce niezwłocznie wodą z mydłem.

Po użyciu umyć ręce.

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

Jeżeli istnieje podejrzenie wystąpienia reakcji nadwrażliwości po przypadkowym narażeniu (rozpoznaney przez np. swędzenie, trudności w oddychaniu, pokrzywkę, obrzęk twarzy, nudności, wymioty), należy zastosować odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza i pokazać mu ulotkę dołączoną do opakowania lub etykietę.

Osoby ze znaną nadwrażliwością na antybiotyki makrolidowe powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym.

4.6 Działania niepożądane (częstość i stopień nasilenia)

Podskórne podanie produktu leczniczego weterynaryjnego u bydła bardzo często powoduje przejściowe reakcje bólowe i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, który może utrzymywać się przez okres do 30 dni. Nie stwierdzono podobnych reakcji po podaniu domięśniowym u świń i owiec.

Reakcje patomorfologiczne (w tym odwracalne zmiany w postaci przekrwienia, obrzęku, zwłóknienia i krwawienia) w miejscu iniekcji występują bardzo często w okresie około 30 dni po wstrzyknięciu u bydła i świń.

Przejściowe objawy dyskomfortu (potrząsanie głową, pocieranie miejsca iniekcji, chodzenie do tyłu) występują bardzo często po podaniu domięśniowym u owiec. Objawy te ustępują w ciągu kilku minut.

Częstość 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 u szczurów i królików 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 bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

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

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

W przypadku jakiegokolwiek choroby układu oddechowego zaleca się leczenie zwierząt we wczesnych stadiach choroby i ocenę odpowiedzi na leczenie w ciągu 48 godzin po podaniu. Jeżeli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się, ulegną zaostrzeniu lub dojdzie do nawrotu choroby, należy zmienić terapię z zastosowaniem innego antybiotyku, który powinien być podawany do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

Owce

Podanie domięśniowe.

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

Aby zagwarantować właściwe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała, tak aby uniknąć podania zbyt niskiej dawki. W przypadku stosowania fiolek wielodawkowych, zaleca się użycie igły aspiracyjnej lub strzykawki wielodawkowej, aby uniknąć nadmiernej perforacji korka.

Korki o grubości 20 mm mogą być bezpiecznie przekłuwane do 30 razy, natomiast korki o grubości 30 mm można przekłuwac do 50 razy.

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

U bydła przy podaniu dawki trzy, pięć i dziesięć razy wyższej od zalecanej obserwowano przejściowe objawy przypisywane dyskomfortowi w miejscu iniekcji, obejmujące niepokój, potrząsanie głową, grzebanie w ziemi oraz krótkotrwałe zmniejszenie spożycia pokarmu. U bydła otrzymującego dawkę pięć- do sześciokrotnie razy wyższą niż zalecana, stwierdzono łagodne zwyrodnienie mięśnia sercowego.

U młodych świń o masie ciała około 10 kg otrzymujących produkt w dawce trzy lub pięć razy przewyższającej dawkę terapeutyczną stwierdzono przejściowe objawy przypisywane dyskomfortowi w miejscu iniekcji, obejmujące nadmierną wokalizację i niepokój. Obserwowano również kulawiznę, gdy wstrzyknięcia dokonywano w mięśnie kończyny miednicznej.

U jagniąt (w wieku ok. 6 tygodni), po podaniu dawek trzy albo pięć razy wyższych niż zalecana obserwowano przejściowe objawy przypisywane dyskomfortowi w miejscu iniekcji, obejmujące chodzenie do tyłu, potrząsanie głową, pocieranie miejsca wstrzyknięcia, kładzenie się i wstawanie, beczenie.

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: Leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, makrolidy.
Kod ATC vet: QJ01FA94

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tulatromycyna jest półsyntetycznym makrolidowym produktem przeciwbakteryjnym, który otrzymywany jest z produktu fermentacji. Różni się od wielu innych makrolidów wydłużonym czasem działania, co jest częściowo spowodowane obecnością trzech grup aminowych; z tego względu, substancja ta zaliczona została do chemicznej podklasy triamilidów.

Makrolidy są antybiotykami o działaniu bakteriostatycznym, hamującymi biosyntezę białek komórki poprzez selektywne wiązanie się z rybosomalnym RNA bakterii. Ich mechanizm działania polega na pobudzeniu odłączania peptydylo-tRNA od rybosomów podczas procesu translukacji.

W warunkach *in vitro*, tulatromycyna wykazuje działanie 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, które stanowią najczęstszą przyczynę chorób układu oddechowego odpowiednio u bydła i świń. W przypadku niektórych izolatów *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*, stwierdzono zwiększone minimalne stężenie hamujące (MIC). W warunkach *in vitro* wykazano również działanie przeciw *Dichelobacter nodosus* (*vir*), bakteryjnemu patogenowi, który najczęściej wywołuje zakaźne pododermatitis u owiec.

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

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI) ustalił kliniczne wartości graniczne wrażliwości dla tulatromycyny przeciw *M. haemolytica*, *P. multocida*, *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 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 środków przeciwbakteryjnych przeciw weterynaryjnym gatunkom *Mycoplasma* i dlatego nie ustalono kryteriów interpretacji.

Oporność na makrolidy może rozwinąć się w efekcie mutacji genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA) lub niektóre białka rybosomalne; na skutek enzymatycznej modyfikacji (metylacji) miejsca docelowego genu 23S rRNA, na ogół prowadząc również do wystąpienia oporności krzyżowej na linkozamidy oraz streptograminy z grupy B (oporność MLS_B); na skutek inaktywacji enzymatycznej lub wypływu makrolidów. Oporność MLS_B może mieć charakter konstytutywny lub indukcyjny. Oporność może być chromosomalna lub kodowana plazmidem oraz może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeżeli związana jest z transpozonomami, plazmidami, elementami scalającymi i sprzęgającymi. Dodatkowo, plastyczność genomowa *Mycoplasma* jest zwiększana przez transfer horyzontalny dużych fragmentów chromosomalnych.

Poza właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi, w badaniach doświadczalnych wykazano, że tulatromycyna ma działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. Zarówno w bydłecy, jak i świńskich komórkach polimorfojądrczystych (PMN, neutrofile) tulatromycyna doprowadza do apoptozy (programowanej śmierci komórki) i usuwania martwych komórek przez makrofagi. Tulatromycyna obniża produkcję mediatorów prozapalnych - leukotrienów B4 i CXCL-8 oraz indukuje produkcję przeciwzapalnego i ułatwiającego rozpuszczanie lipidu – lipoksyny A4.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U bydła, profil farmakokinetyczny tulatromycyny po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. charakteryzował się szybkim i rozległym wchłanianiem oraz dużą objętością dystrybucji i powolną eliminacją. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,5 $\mu\text{g/ml}$ i osiągnięte było około 30 minut po podaniu dawki (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż w osoczu. Wiele wskazuje na to, że tulatromycyna odkłada się w znacznym stopniu w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Niemniej, stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia dochodziło do powolnego spadku ekspozycji ogólnoustrojowej, przy okresie półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszącym 90 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niskie i wynosiło 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 po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. również charakteryzował się szybkim i rozległym wchłanianiem oraz dużą objętością dystrybucji i powolną eliminacją. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,6 $\mu\text{g/ml}$ i osiągnięte było około 30 minut po podaniu dawki (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż w osoczu. Wiele wskazuje na to, że tulatromycyna odkłada się w znacznym stopniu w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Niemniej, stężenie tulatromycyny *in*

vivo w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia dochodziło do powolnego spadku ekspozycji ogólnoustrojowej, przy okresie półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszącym 91 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niskie i wynosiło 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 po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. skutkowało maksymalnym stężeniem w osoczu (C_{max}) rzędu 1,19 μ g/ml osiąganym w ciągu około 15 minut (T_{max}) po podaniu dawki, z okresem półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszącym 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 %.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Monotioglicerol
Glikol propylenowy
Kwas cytrynowy
Kwas solny stężony
Sodu wodorotlenek (do regulacji 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: 2 lata.
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

Opakowanie bezpośrednie: fiolka z bezbarwnego szkła typu 1 z korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym kapslem.

Wielkość opakowania: pudełko tekturowe zawierające jedną fiolkę.

Wielkości fiolek: 50 ml, 100 ml, 250 ml i 500 ml.

Fiolki 500 ml nie mogą być stosowane u świń i owiec.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezwytego 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

Bimeda Animal Health Limited
Unit 2/3/4 Airton Close
Tallaght
Dublin 24
IRLANDIA

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

3060/20

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/12/2020

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

15/12/2021

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

Nie dotyczy.