

I PRIEDAS
VETERINARINIO VAISTO APRAŠAS

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Macrosyn 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms ir avims

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml yra:

veikliosios medžiagos:

tulatromicino 100 mg;

pagalbinės medžiagos:

monotioglicerolio 5 mg.

Išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus bespalvis arba gelsvas tirpalas be matomų dalelių.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1. Paskirties gyvūnų rūšis (-ys)

Galvijai, kiaulės ir avys.

4.2 Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Galvijai

Galvijų kvėpavimo ligos (BRD), sukeltos *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ir *Mycoplasma bovis*, jautrių tulatromicinui, gydymas ir metafilaktika. Prieš naudojant vaistą, būtina įsitikinti, kad grupėje galvijai tikrai serga minėta liga.

Infekcinio galvijų keratokonjunktyvito (IBK), sukeldo *Moraxella bovis*, jautrios tulatromicinui, gydymas.

Kiaulės

Kiaulių kvėpavimo ligos (SRD), sukeltos *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Bordetella bronchiseptica*, jautrių tulatromicinui, gydymas ir metafilaktika. Prieš naudojant vaistą, būtina įsitikinti, kad grupėje kiaulės tikrai serga minėta liga.

Šis veterinarinis vaistas turėtų būti naudojamas tik tuomet, jei tikimasi, kad kiaulėms liga pasireikš per 2–3 dienas.

Avys

Ankstyvų stadijų infekcinio pododermatito (pėdų puvinio), sukeldo virulentinio *Dichelobacter nodosus* gydymas, kai reikalingas sisteminis gydymas.

4.3 Kontraindikacijos

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui makrolidams ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

4.4 Specialieji išpėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Pasireiškia kryžminis atsparumas kitiems makrolidams. Negalima naudoti kartu su panašiai veikiančiomis antimikrobinėmis medžiagomis, pvz., kitais makrolidais ar linkozamidais.

Avys

Pėdų puvinio antibakterinio gydymo veiksmingumą gali sumažinti kiti veiksniai, pvz., drėgnos aplinkos sąlygos bei netinkama fermos priežiūra. Todėl pėdų puvinio gydymą reikia taikyti kartu su kitomis bandos priežiūros priemonėmis, pavyzdžiui, užtikrinant sausą aplinką.

Antibiotikai netinka gėrybiniam nagų puvinui gydyti. Tulatromicinas pasižymi ribotu veiksmingumu avims, turinčioms sunkių klinikinių požymių ar sergančioms lėtiniu pėdų puvinio, ir todėl jį reikia skirti pėdų puvinio ankstyvoje stadijoje.

4.5 Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Vaisto naudojimą reikia pagrįsti iš gyvūnų išskirtų bakterijų jautrumo tyrimais. Jeigu tai neįmanoma, gydymą reikia pagrįsti vietine (regiono, ūkio) epidemiologine informacija apie tikslinių bakterijų jautrumą.

Naudojant vaistą reikia atsižvelgti į oficialią, nacionalinę ir regioninę antimikrobinų medžiagų naudojimo politiką. Naudojant vaistą ne pagal VVA nurodymus gali padaugėti tulatromicinui atsparių bakterijų paplitimas ir gali sumažėti šio gydymo veiksmingumas, taip kaip ir gydant kitais makrolidais, linkozamidais ir B grupės streptograminiais veiksmingumas dėl galimo kryžminio atsparumo.

Jei pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcija, reikia nedelsiant skirti tinkamą gydymą.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Vaistas dirgina akis. Atsitiktinai patekus į akis, akis reikia nedelsiant plauti švariu vandeniu.

Patekęs ant odos vaistas gali įjautrinti odą. Netyčia išsiliejus ant odos, odą reikia nedelsiant plauti su muilu ir vandeniu.

Po naudojimo plauti rankas.

Atsitiktinai įsišvirkštus, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

Žmonės, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas makrolidiniams antibiotikams, turi vengti sąlyčio su šiuo veterinariniu vaistu.

4.6 Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Šis veterinarinis vaistas sušvirkštas galvijams po oda, labai dažnai sukeliamos laikinos skausmingos reakcijos ir vietiniai patinimai injekcijos vietoje, kurie gali tęstis iki 30 dienų. Tokių reakcijų nebuvo pastebėta kiaulėms ir avims po sušvirkštimo į raumenis.

Patomorfologinės reakcijos injekcijos vietoje (įskaitant laikinus kongestijos pakitimus, edemą, fibrozę ir kraujosrūvą) yra labai dažnos apie 30 dienų po injekcijos galvijams ir kiaulėms.

Praeinantys diskomforto požymiai (galvos kratymas, injekcijos vietos trynimasis, traukimasis atgal) avims yra labai dažni po intramuskulinės injekcijos. Šie požymiai išnyksta per kelias minutes.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (nepalanki (-ios) reakcija (-os) pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų),

- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gydytų gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

4.7 Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Laboratoriniais tyrimais su žiurkėmis ir triušiais nenustatytas teratogeninis, fetotoksinis ar toksinis patelei poveikis. Veterinarinio vaisto saugumas vaikingumo ir laktacijos metu nenustatytas. Naudoti tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudą ir riziką.

4.8 Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Nežinoma.

4.9 Dozės ir naudojimo būdas

Galvijai

Švirkšti po oda.

Viena 2,5 mg tulatromicino /kg kūno svorio poodinė injekcija (atitinka 1 ml/40 kg kūno svorio).

Gydant galvijus, sveriančius daugiau nei 300 kg, dozę reikia padalinti, kad į vieną vietą būtų sušvirkščiama ne daugiau, nei 7,5 ml.

Kiaulės

Švirkšti į raumenis.

Viena 2,5 mg tulatromicino /kg kūno svorio injekcija į raumenis kaklo srityje (atitinka 1 ml/40 kg kūno svorio).

Gydant kiaules, sveriančias daugiau nei 80 kg dozę reikia padalinti, kad į vieną vietą būtų sušvirkšta ne daugiau, nei 2 ml.

Esant bet kokiai kvėpavimo organų ligai, gyvūnus rekomenduojama gydyti ankstyvose ligos stadijose ir gydymo veiksmingumą vertinti per 48 val. po injekcijos. Jeigu kvėpavimo sistemos ligos klinikiniai požymiai išlieka arba pasunkėja, arba jeigu gyvūnas atkrinta, gydymą reikia pakeisti naudojant kitą antibiotiką ir tęsti, kol klinikiniai požymiai išnyks.

Avys

Švirkšti į raumenis.

Viena 2,5 mg tulatromicino /kg kūno svorio injekcija į raumenis kaklo srityje (atitinka 1 ml/40 kg kūno svorio).

Kad būtų išvengta per mažos dozės skyrimo ir būtų užtikrintas tinkamas dozavimas, reikia kuo tiksliau nustatyti kūno svorį. Iš flakono traukiant kelis kartus, rekomenduojama išsiurbimo adata arba daugiadozis švirkštas, kad būtų išvengta perteklinio kamštelio pradūrimo.

20 mm dangtelius galima saugiai pradurti iki 30 kartų, o 30 mm dangtelius – iki 50 kartų.

4.10 Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Galvijams paskyrus tris, penkis ar dešimt kartų didesnę, nei rekomenduojamą dozę, buvo stebėti praeinantys požymiai dėl diskomforto injekcijos vietoje, įskaitant neramumą, galvos purtymą, žemės kasimą kanopomis ir trumpalaikį apetito sumažėjimą. Lengva miokardo degeneracija buvo stebėta galvijams, gaunantiems penkių iki šešių kartus didesnę, nei rekomenduojama, dozę.

Jaunoms kiaulėms, sveriančioms apie 10 kg, skiriant tris ar penkis kartus didesnę, nei terapinę dozę, buvo stebėti praeinantys požymiai dėl diskomforto injekcijos vietoje, įskaitant žviegimą ir neramumą. Taip pat buvo stebėtas raišumas, kai injekcija buvo atliekama į užpakalinę koją.

Ėriukams (apie 6 savaičių amžiaus) paskyrus tris – penkis kartus didesnę, nei rekomenduojama, dozę, buvo stebėti praeinantys požymiai dėl diskomforto injekcijos vietoje, įskaitant ėjimą atgal, galvos purtymą, injekcijos vietos trynimą, atsigulimą ir atsikėlimą, mekenimą.

4.11 Išlauka

Galvijai (skerdienai ir subproduktams): 22 paros.

Kiaulės (skerdienai ir subproduktams): 13 parų.

Avys (skerdienai ir subproduktams): 16 parų.

Neregistruotas naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui, 2 mėn. iki numatyto atsivedimo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: sisteminio naudojimo antibakterinės medžiagos, makrolidai.

ATCvet kodas: QJ01FA94

5.1 Farmakodinaminės savybės

Tulatromicinas yra pusiau sintetinė makrolidų grupės antimikrobinė medžiaga, kuri gaunama fermentuojant produktą. Jis skiriasi nuo daugelio kitų makrolidų savo ilga veikimo trukme iš dalies dėl savo trijų amino grupių, todėl jis buvo priskirtas triamilidų cheminiam poklasiui.

Makrolidai yra bakteriostatiniai antibiotikai ir jie slopina pagrindinių baltymų sintezę dėl jų selektyvaus prisijungimo prie bakterijų ribosomų RNR. Jie veikia stimuliuodami peptidil-tRNR atsiskyrimą nuo ribosomos translokacijos proceso metu.

Tulatromicinas pasižymi *in vitro* aktyvumu prieš *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ir *Mycoplasma bovis*, bei *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Bordetella bronchiseptica* bakterinius patogenus, kurie dažniausiai sukelia galvijų ir kiaulių kvėpavimo organų ligą, atitinkamai. Kai kuriuose išskirtuose *Histophilus somni* ir *Actinobacillus pleuropneumoniae* izoliatuose buvo rastos padidėję minimalios inhibicinės koncentracijos (MIC) vertės. Įrodytas *in vitro* aktyvumas prieš *Dichelobacter nodosus* (*vir.*), bakterinį patogeną, kuris sukelia infekcinį pododermatitą (pėdų puvinį) avims.

Tulatromicinas *in vitro* pasižymi aktyvumu prieš *Moraxella bovis*, bakterinį patogeną, kuris dažniausiai sukelia infekcinį galvijų keratokonjunktyvitą (IBK).

Klinikinių ir laboratorinių standartų Institutas (*angl.* CLSI) nustatė tulatromicino klinikinius lūžio taškus galvijų kvėpavimo organų kilmės *M. haemolytica*, *P. multocida* ir *H. somni* bei kiaulių kvėpavimo organų kilmės *P. multocida* ir *B. bronchiseptica*: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ jautrioms ir $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ atsparioms. Kiaulių kvėpavimo organų kilmės *A. pleuropneumoniae* nustatytas jautrus lūžio taškas $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI taip pat paskelbė tulatromicino klinikinius lūžio taškus remdamasis disko difuzijos metodu (CLSI dokumentas VET08, 4 leidimas, 2018). Klinikiniai lūžio taškai *H. parasuis* negauti. Nei EUCAST, nei CLSI nėra išvysčiusi standartinio metodo ištirti antibakterines medžiagas nuo veterinarinės *Mycoplasma* rūšies ir todėl nėra nustatyta kriterijų interpretacijai.

Atsparumas makrolidams gali atsirasti dėl mutacijų genuose, koduojančiuose ribosomų RNR (rRNR) arba kai kuriuos ribosomų baltymus, 23S rRNR fermentų modifikacijos (metilavimo) tikslinėje vietoje, paprastai sukeliančios kryžminį atsparumą linkozamidams ir B grupės streptograminams (MLSB atsparumas), dėl fermentų inaktyvinimo ar dėl makrolidų išskyrimo. MLSB atsparumas gali būti

kompleksinis arba indukuojamas. Atsparumas gali būti koduojamas chromosomomis arba plazmidėmis ir gali būti perduodamas, jeigu susijęs su transposonais, plazmidėmis, integraciniais ir konjugaciniais elementais. Papildomai *Mycoplasma* genominių plastiškumą padidina horizontalus didelių chromosomų fragmentų perdavimas.

Be savo antibakterinių savybių, eksperimentiniuose tyrimuose tulatromicinas pasižymi imuninės sistemos moduliaciniu ir priešūždegiminiu poveikiu. Tiek galvijų, tiek kiaulių polimorfonuklearinėse ląstelėse (PMN, neutrofiluose) tulatromicinas skatina apoptozę (suprogramuotą ląstelių mirtį) ir apoptozinių ląstelių pašalinimą per makrofagus. Jis sumažina prouždegiminių mediatorių leukotrieno B4 ir CXCL-8 gamybą ir skatina priešūždegiminio ir jo mažėjimą skatinančio lipido lipoksino A4 gamybą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vaisto farmakokinetinės savybės galvijams paskyrus vieną 2,5 mg/kg kūno svorio poodinę dozę buvo greita ir didelė absorbcija, didelis pasiskirstymas ir lėtas šalinimas. Maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo apytiksliai 0,5 µg/ml, kuri susidarė praėjus maždaug 30 min. (T_{max}) po dozės. Tulatromicino koncentracija plaučių homogenate buvo gerokai didesnė nei plazmoje. Yra svarių įrodymų, kad tulatromicinas gerai kaupiasi neutrofiluose ir alveolių makrofaguose. Tačiau, tulatromicino *in vivo* koncentracija plaučių infekcijos vietoje nežinoma. Didžiausia koncentracija sisteminėje kraujotakoje lėtai mažėja, o pusinės eliminacijos plazmoje laikas (t_{1/2}) yra 90 val. Jungimasis prie plazmos baltymų yra nedidelis, apie 40 %. Pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}), nustatytas sušvirkštus į veną, buvo 11 l/kg. Galvijams po oda sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas apytiksliai buvo 90 %.

Vaisto farmakokinetinės savybės kiaulėms paskyrus vieną 2,5 mg/kg kūno svorio dozę į raumenis buvo greita ir didelė absorbcija, didelis pasiskirstymas ir lėtas šalinimas. Maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo apytiksliai 0,6 µg/ml, kuri susidarė praėjus maždaug 30 min. (T_{max}) po dozės. Tulatromicino koncentracija plaučių homogenate buvo gerokai didesnė nei plazmoje. Yra svarių įrodymų, kad tulatromicinas gerai kaupiasi neutrofiluose ir alveolių makrofaguose. Tačiau, tulatromicino *in vivo* koncentracija plaučių infekcijos vietoje nėra žinoma. Didžiausia koncentracija sisteminėje kraujotakoje lėtai mažėja, o pusinės eliminacijos plazmoje laikas (t_{1/2}) yra apie 91 val. Jungimasis prie plazmos baltymų yra nedidelis, apie 40 %. Pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}), nustatytas sušvirkštus į veną, buvo 13,2 l/kg. Kiaulėms į raumenis sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas apytiksliai buvo 88 %.

Vaisto farmakokinetinis profilis avims paskyrus vieną 2,5 mg/kg kūno svorio dozę į raumenis: didžiausią koncentraciją plazmoje 1,19 µg/ml (C_{max}) pasiekė maždaug po 15 min. (T_{max}) po dozės sušvirkštimo, ir pusinės eliminacijos laikas (t_{1/2}) buvo 69,7 val. Jungimasis prie plazmos baltymų yra apie 60-75 %. Pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}) sušvirkštus į veną buvo 31,7 l/kg. Avims į raumenis sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas buvo 100 %.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Monotioglicerolis,
proplenglikolis,
citrinų rūgštis,
vandenilio chlorido rūgštis, koncentruota,
natrio hidroksidas (koreguoti pH),
injekcinis vanduo.

6.2 Pagrindiniai nesuderinamumai

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

6.3 Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, - 2 metai.
Tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, - 28 dienos.

6.4. Specialieji laikymo nurodymai

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Pirminė pakuotė: I tipo skaidraus stiklo flakonas su chlorobutilo gumos kamšteliu ir aliumininiu gaubteliu.

Pakuotės dydis: kartoninė dėžutė su vienu flakonu.

Flakonų dydžiai: 50 ml, 100 ml, 250 ml ir 500 ml.
500 ml flakonų negalima naudoti kiaulėms ir avims.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialiosios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. REGISTRUOTOJAS

Bimeda Animal Health Limited
2,3&4 Airton Close
Tallaght
Dublin 24
AIRIJA

8. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

LT/2/20/2619/001-004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020-10-14

10 TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2022-03-31

DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Nėra.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS**Kartoninė dėžutė (50 ml / 100 ml / 250 ml / 500 ml)****1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS**

Macrosyn 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms ir avims
Tulathromycinum

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

Tulatromicinas 100 mg/ml

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas

4. PAKUOTĖS DYDIS

50 ml
100 ml
250 ml
500 ml

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Galvijai, kiaulės ir avys.

6. INDIKACIJA (-OS)**7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS**

Galvijai: švirkšti po oda.
Kiaulės ir avys: švirkšti į raumenis.

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Išlauka:
skerdienai ir subproduktams:
galvijai: 22 paros,
kiaulės: 13 parų,
avys: 16 parų.

Neregistruotas naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui, 2 mėn. iki numatyto atsivedimo.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

EXP {mėnuo/metai}

Tinkamumo laikas, pirmą kartą atidarius talpyklę, - 28 dienos.

11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS

12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Naikinimas: skaityti informacinį lapelį.

13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

LT/2/20/2619/001
LT/2/20/2619/002
LT/2/20/2619/003
LT/2/20/2619/004

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Lot{numeris}

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS**Flakonas (100 ml / 250 ml / 500 ml)****1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS**

Macrosyn 100 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms ir avims
Tulathromycinum

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

Tulatromicinas 100 mg/ml

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas

4. PAKUOTĖS DYDIS

100 ml

250 ml

500 ml

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Galvijai, kiaulės ir avys

6. INDIKACIJA (-OS)**7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS**

Galvijai: švirkšti po oda.
Kiaulės ir avys: švirkšti į raumenis.

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Išlauka:
skerdienai ir subproduktams:
galvijai: 22 paros,
kiaulės: 13 parų,
avys: 16 parų.

Neregistruotas naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.
Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui, 2 mėn. iki numatyto atsivedimo.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

EXP {mėnuo/metai}

Tinkamumo laikas, pirmą kartą atidarius talpyklę, - 28 dienos.

Pradūrus kamštelį, sunaudoti iki

11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS**12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA****13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI
NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA**

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“**15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

LT/2/20/2619/002

LT/2/20/2619/003

LT/2/20/2619/004

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Lot{numeris}

MINIMALŪS DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT MAŽŲ PIRMINIŲ PAKUOČIŲ**Flakonas (50 ml)****1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS**

Macrosyn 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms ir avims
Tulathromycinum

2. VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) KIEKIS

Tulatromicinas 100 mg/ml

3. KIEKIS (SVORIS, TŪRIS AR DOZIŲ SKAIČIUS)

50 ml

4. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI)

Galvijai: s.c.
Kiaulės ir avys: i.m.

5. IŠLAUKA

Išlaika:
skerdienai ir subproduktams:
galvijai: 22 parų,
kiaulės: 13 parų,
avys: 16 parų.

Neregistruotas naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

6. SERIJOS NUMERIS

Lot{numeris}

7. TINKAMUMO DATA

EXP {mėnuo/metai}
Pradūrus kamštelį, sunaudoti iki

8. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“

Ad us. vet.
Tik veterinariam naudojimui.

B. INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS:
Macrosyn 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms ir avims

1. REGISTRUOTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

Registruotojas ir gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą:

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

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Macrosyn 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms ir avims
Tulatromicinas

3. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Tulatromicinas	100 mg/ml,
monotioglicerolis	5 mg/ml.

Nuo skaidraus bespalvio iki gelsvos spalvos tirpalo.

4. INDIKACIJA (-OS)

Galvijai

Galvijų kvėpavimo ligos (BRD), sukeltos *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ir *Mycoplasma bovis*, jautrių tulatromicinui, gydymas ir metafilaktika. Prieš naudojant vaistą, būtina įsitikinti, kad grupėje galvijai tikrai serga minėta liga. Infekcinio galvijų keratokonjunktyvito (IBK), sukulto *Moraxella bovis*, jautrios tulatromicinui, gydymas.

Kiaulės

Kiaulių kvėpavimo ligos (SRD), sukeltos *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Bordetella bronchiseptica*, jautrių tulatromicinui, gydymas ir metafilaktika. Prieš naudojant vaistą, būtina įsitikinti, kad grupėje kiaulės tikrai serga minėta liga. Šis veterinarinis vaistas turėtų būti naudojamas jei tikimasi, kad kiaulėms liga pasireikš per 2–3 dienas.

Avys

Ankstyvų stadijų infekcinio pododermatito (pėdų puvinio), sukulto virulentinio *Dichelobacter nodosus* gydymas, kai reikalingas sisteminis gydymas.

5. KONTRAINDIKACIJOS

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui makrolidams ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Šis veterinarinis vaistas sušvirkštas galvijams po oda, labai dažnai sukeliamos laikinos skausmingos reakcijos ir vietiniai patinimai injekcijos vietoje, kurie gali tęstis iki 30 dienų. Tokių reakcijų nebuvo pastebėta kiaulėms ir avims po sušvirkštimo į raumenis.

Patomorfologinės reakcijos injekcijos vietoje (įskaitant laikinus kongestijos pakitimus, edemą, fibrozę ir kraujosrūvą) yra labai dažnos apie 30 dienų po injekcijos galvijams ir kiaulėms.

Praeinantys diskomforto požymiai (galvos kratymas, injekcijos vietos trynimasis, traukimasis atgal) avims yra labai dažni po intramuskulinės injekcijos. Šie požymiai išnyksta per kelias minutes.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gydytų gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

Pastebėjus bet kokią šalutinį poveikį, net ir nepaminėtą šiame informaciniame lapelyje, arba manant, kad vaistas neveikė, būtina informuoti veterinarijos gydytoją. Taip pat galima pranešti naudojantis nacionaline pranešimo sistema www.vmt.lt. Dėl išsamesnės informacijos apie nacionalinę sistemą kreiptis į Valstybinę maisto ir veterinarijos tarnybą.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Galvijai, kiaulės ir avys.

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Galvijai

2,5 mg tulatromicino /kg kūno svorio (atitinka 1 ml/40 kg kūno svorio).

Vienkartinė injekcija po oda. Gydant galvijus, sveriančius daugiau nei 300 kg, dozę reikia padalinti, kad į vieną vietą būtų sušvirkščiama ne daugiau, nei 7,5 ml.

Kiaulės

2,5 mg tulatromicino /kg kūno svorio (atitinka 1 ml/40 kg kūno svorio).

Vienkartinė injekcija į raumenis kaklo srityje. Gydant kiaules, sveriančias daugiau nei 80 kg, dozę reikia padalinti, kad į vieną vietą būtų sušvirkšta ne daugiau, nei 2 ml.

Avys

2,5 mg tulatromicino /kg kūno svorio (atitinka 1 ml/40 kg kūno svorio).

Vienkartinė injekcija į raumenis kaklo srityje.

20 mm dangtelius galima saugiai pradurti iki 30 kartų, o 30 mm dangtelius – iki 50 kartų.

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Esant bet kokiai kvėpavimo organų ligai, rekomenduojama gydyti gyvūnus ligai tik prasidėjus ir per 48 val. po injekcijos. Jeigu kvėpavimo sistemos ligos klinikiniai požymiai išlieka arba pasunkėja arba jeigu gyvūnas atkrinta, gydymą reikia pakeisti naudojant kitą antibiotiką ir tęsti, kol klinikiniai požymiai išnyks.

Kad būtų išvengta per mažos dozės skyrimo ir būtų užtikrintas tinkamas dozavimas, reikia kuo tiksliau nustatyti kūno svorį. Iš flakono traukiant kelis kartus, rekomenduojama išsiurbimo adata arba daugiadozis švirkštas, kad būtų išvengta perteklinio kamštelio pradūrimo.

10. IŠLAUKA

Skerdienai ir subproduktams:

galvijai: 22 paros,

kiaulės: 13 parų,

avys: 16 parų.

Neregistruotas naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui, 2 mėn. iki numatyto atsivedimo.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

Saugoti nuo vaikų.

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Šio veterinarinio vaisto negalima naudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant etiketės po „Tinka iki“.

Tinkamumo laikas, pirmą kartą atidarius talpyklę, 28 dienos.

12. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI

Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Pasireiškia kryžminis atsparumas kitiems makrolidams. Negalima naudoti kartu su panašiai veikiančiomis antimikrobinėmis medžiagomis, pvz., kitais makrolidais ar linkozamidais.

Avims

Antimikrobinio nagų puvinio gydymo veiksmingumą gali sumažinti kiti faktoriai, tokie kaip šlapios aplinkos sąlygos ar netinkama fermų priežiūra. Todėl nagų puvinio gydymas turi būti taikomas kartu su kitomis bandos priežiūros priemonėmis, pavyzdžiui, sausos aplinkos užtikrinimu.

Antibiotikai netinka gėrybiniam nagų puviniiui gydyti. Tulatromicinas pasižymi ribotu veiksmingumu avims, turinčioms sunkių klinikinių požymių ar sergančioms lėtiniu pėdų puvinio, ir todėl jį reikia skirti pėdų puvinio ankstyvoje stadijoje.

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams:

Vaisto naudojimą reikia pagrįsti iš gyvūnų išskirtų bakterijų jautrumo tyrimais.

Naudojant reikia atsižvelgti į oficialią, nacionalinę ir regioninę antimikrobinių medžiagų naudojimo politiką. Pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai, reikia nedelsiant skirti atitinkamą gydymą.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams:

Vaistas dirgina akis. Atsitiktinai patekus į akis, akis reikia nedelsiant plauti švari vandeniu.

Patekęs ant odos vaistas gali įjautrinti odą. Netyčia išsiliejus ant odos, odą reikia nedelsiant plauti švari vandeniu.

Po naudojimo plauti rankas.

Atsitiktinai įsišvirkštus, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto informacinį lapelį ar etiketę. Žmonės, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas makrolidiniams antibiotikams, turi vengti sąlyčio su šiuo veterinariniu vaistu.

Vaikingumas ir laktacija:

Laboratoriniais tyrimais su žiurkėmis ir triušiais nenustatytas teratogeninis, fetotoksinis ar toksinis poveikis. Veterinarinio vaisto saugumas vaikingumo ir laktacijos metu nenustatytas. Naudoti tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudą ir riziką.

Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos:

Nežinoma.

Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai):

Galvijams paskyrus tris, penkis ar dešimt kartų didesnę, nei rekomenduojamą dozę, buvo stebėti praeinantys požymiai dėl diskomforto injekcijos vietoje įskaitant neramumą, galvos kratymą, žemės kasimą kanopomis ir trumpalaikį apetito sumažėjimą. Lengva miokardo degeneracija buvo stebėta galvijams, gaunantiems penkių iki šešių kartus didesnę, nei rekomenduojama, dozę.

Jaunoms kiaulėms, sveriančioms apie 10 kg, skiriant tris ar penkis kartus didesnę, nei terapinę dozę, buvo stebėti praeinantys požymiai dėl diskomforto injekcijos vietoje, įskaitant žviegimą ir neramumą. Taip pat buvo stebėtas raišumas, kai injekcija buvo atliekama į užpakalinę koją.

Ėriukams (apie 6 savaičių amžiaus) paskyrus tris – penkis kartus didesnę, nei rekomenduojama, dozę, buvo stebėti praeinantys požymiai dėl diskomforto injekcijos vietoje, įskaitant traukimąsi atgal, galvos kratymą, injekcijos vietos trynimą, atsigulimą ir atsikėlimą, mekenimą.

Nesuderinamumai:

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

13. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją ar su buitinėmis atliekomis.

Veterinarijos gydytojas arba vaistininkas gali patarti, ką daryti su nereikalingais vaistais. Tai turėtų padėti saugoti aplinką.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIO PATVIRTINIMO DATA

2022-03-31

15. KITA INFORMACIJA

Tulatromicinas yra pusiau sintetinė makrolidų grupės antimikrobinė medžiaga, kuri gaunama fermentuojant produktą. Jis skiriasi nuo daugelio kitų makrolidų savo ilga veikimo trukme iš dalies dėl savo trijų amino grupių, todėl jis buvo priskirtas triamilidų cheminiam poklasiui.

Makrolidai yra bakteriostatiniai antibiotikai ir jie slopina pagrindinių baltymų sintezę dėl jų selektyvaus prisijungimo prie bakterijų ribosomų RNR. Jie veikia stimuliuodami peptidil-tRNR atsiskyrimą nuo ribosomos translokacijos proceso metu.

Tulatromicinas pasižymi *in vitro* aktyvumu prieš *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ir *Mycoplasma bovis*, bei *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Bordetella bronchiseptica* bakterinius patogenus, kurie dažniausiai sukelia galvijų ir kiaulių kvėpavimo organų ligą, atitinkamai. Kai kuriose išskirtuose *Histophilus somni* ir *Actinobacillus pleuropneumoniae* izoliatuose buvo rastos padidėję minimalios inhibicinės koncentracijos (MIC) vertės. Įrodytas *in vitro* aktyvumas prieš *Dichelobacter nodosus* (*vir*), bakterinį patogeną, kuris sukelia infekcinį pododermatitą (pėdų puvinį) avims.

Tulatromicinas *in vitro* pasižymi aktyvumu prieš *Moraxella bovis*, bakterinį patogeną, kuris dažniausiai sukelia infekcinį galvijų keratokonjunktyvitą (IBK).

Klinikinių ir laboratorinių standartų Institutas (*angl.* CLSI) nustatė tulatromicino klinikinius lūžio taškus galvijų kvėpavimo organų kilmės *M. haemolytica*, *P. multocida* ir *H. somni* bei kiaulių kvėpavimo organų kilmės *P. multocida* ir *B. bronchiseptica*: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ jautrioms ir $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ atsparioms. Kiaulių kvėpavimo organų kilmės *A. pleuropneumoniae* nustatytas jautrus lūžio taškas $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI taip pat paskelbė tulatromicino klinikinius lūžio taškus remdamasis disko difuzijos metodu (CLSI dokumentas VET08, 4 leidimas, 2018). Klinikiniai lūžio taškai *H. parasuis* negauti. Nei EUCAST, nei CLSI nėra išvysčiusi standartinio metodo ištirti antibakterines medžiagas nuo veterinarinės *Mycoplasma* rūšies ir todėl nėra nustatyta kriterijų interpretacijai.

Atsparumas makrolidams gali atsirasti dėl mutacijų genuose, koduojančiuose ribosomų RNR (rRNR) arba kai kuriuos ribosomų baltymus, 23S rRNR fermentų modifikacijos (metilinimo) tikslinėje vietoje, paprastai sukeliančios kryžminį atsparumą linkozamidams ir B grupės streptograminams (MLSB atsparumas), dėl fermentų inaktyvinimo arba makrolidų išskyrimo. MLSB atsparumas gali būti kompleksinis arba indukuojamas. Atsparumas gali būti koduojamas chromosomomis arba plazmidėmis ir gali būti perduodamas, jeigu susijęs su transposonais, plazmidėmis, integraciniais ir konjugaciniais elementais. Papildomai *Mycoplasma* genominių plastiškumą padidina horizontalus didelių chromosomų fragmentų perdavimas.

Be savo antibakterinių savybių, eksperimentiniuose tyrimuose tulatromicinas pasižymi imuninės sistemos moduliaciniu ir priešūždegiminiu poveikiu. Tiek galvijų, tiek kiaulių polimorfonuklearinėse ląstelėse (PMN, neutrofiluose) tulatromicinas skatina apoptozę (suprogramuotą ląstelių mirtį) ir apoptozinių ląstelių pašalinimą per makrofagus. Jis sumažina prouždegiminių mediatorių leukotrieno B4 ir CXCL-8 gamybą ir skatina priešūždegiminio ir jo mažėjimą skatinančio lipido lipoksino A4 gamybą.

Tulatromicino farmakokinetinės savybės galvijams paskyrus vieną 2,5 mg/kg kūno svorio poodinę dozę buvo greita ir didelė absorbcija, didelis pasiskirstymas ir lėtas šalinimas. Maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo apytiksliai $0,5 \mu\text{g/ml}$, kuri susidarė praėjus maždaug 30 min. (T_{max}) po dozės. Tulatromicino koncentracija plaučių homogenate buvo gerokai didesnė nei plazmoje. Yra svarių įrodymų, kad tulatromicinas gerai kaupiasi neutrofiluose ir alveolių makrofaguose. Tačiau, tulatromicino *in vivo* koncentracija plaučių infekcijos vietoje nežinoma. Didžiausia koncentracija sisteminėje kraujotakoje lėtai mažėja, o pusinės eliminacijos plazmoje laikas ($t_{1/2}$) yra 90 val. Jungimasis prie plazmos baltymų yra nedidelis, apie 40 %. Pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (VSS), nustatytas sušvirkštus į veną, buvo 11 l/kg. Galvijams po oda sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas apytiksliai buvo 90 %.

Tulatromicino farmakokinetinės savybės kiaulėms paskyrus vieną 2,5 mg/kg kūno svorio dozę į raumenis buvo greita ir didelė absorbcija, didelis pasiskirstymas ir lėtas šalinimas. Maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo apytiksliai 0,6 µg/ml, kuri susidarė praėjus maždaug 30 min. (T_{max}) po dozės. Tulatromicino koncentracija plaučių homogenate buvo gerokai didesnė nei plazmoje. Yra svarių įrodymų, kad tulatromicinas gerai kaupiasi neutrofiluose ir alveolių makrofaguose. Tačiau, tulatromicino *in vivo* koncentracija plaučių infekcijos vietoje nežinoma. Didžiausia koncentracija sisteminėje kraujotakoje lėtai mažėja, o pusinės eliminacijos plazmoje laikas ($t_{1/2}$) yra apie 91 val. Jungimasis prie plazmos baltymų yra nedidelis, apie 40 %. Pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (VSS), nustatytas sušvirkštus į veną, buvo 13,2 l/kg. Kiaulėms į raumenis sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas apytiksliai buvo 88%.

Tulatromicino farmakokinetinės savybės avims paskyrus vieną 2,5 mg/kg kūno svorio dozę į raumenis: 1,19 µg/ml maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) po apie 15 min. (T_{max}) po dozės sušvirkštimo, o pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra 69,7 val. Jungimasis prie plazmos baltymų yra apie 60-75 %. Pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}) sušvirkštus į veną buvo 31.7 l/kg. Avims į raumenis sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas buvo 100 %.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Pakuočių dydžiai: 50 ml, 100 ml, 250 ml ir 500 ml.
500 ml flakonų negalima naudoti kiaulėms ir avims.

Norint gauti informacijos apie šį veterinarinį vaistą, reikia susisiekti su registruotojo vietiniu atstovu.