

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hunvexxin 100 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, χοίρους και πρόβατα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει:

Δραστικό συστατικό:

Tulathromycin 100 mg

Έκδοχα:

Ποιοτική σύνθεση εκδόχων και άλλων συστατικών	Ποσοτική σύνθεση αν οι πληροφορίες αυτές είναι σημαντικές για τη σωστή χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος
Monothioglycerol	5 mg
Propylene glycol	
Citric acid	
Hydrochloric acid, concentrated	
Sodium hydroxide (for pH adjustment)	
Water for injections	

Διαυγές άχρωμο διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

3.1 Είδη ζώων

Βοοειδή, χοίροι και πρόβατα

3.2 Θεραπευτικές ενδείξεις για κάθε είδος ζώου

Βοοειδή

Για τη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) που σχετίζεται με τα *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* και *Mycoplasma bovis*, ευαίσθητα στην τουλαθρομυκίνη. Η παρουσία της νόσου στην ομάδα πρέπει να διαπιστώνεται πριν από τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Για τη θεραπεία της λοιμώδους κερατοεπιπεφυκίτιδας των βοοειδών (IBK) που σχετίζεται με τη *Moraxella bovis*, ευαίσθητη στην τουλαθρομυκίνη.

Χοίροι

Για τη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της αναπνευστικής νόσου των χοίρων (SRD) που σχετίζεται με τα *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* και *Bordetella bronchiseptica*, ευαίσθητα στην τουλαθρομυκίνη. Η παρουσία της νόσου στην ομάδα πρέπει να διαπιστώνεται πριν από τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον οι χοίροι αναμένεται να αναπτύξουν τη νόσο μέσα σε 2-3 ημέρες.

Πρόβατα

Για τη θεραπεία των αρχικών σταδίων λοιμώδους ποδοδερματίτιδας (foot rot) που σχετίζεται με το παθογόνο *Dichelobacter nodosus*, απαιτώντας συστηματική θεραπεία.

3.3 Αντενδείξεις

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας σε αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολίδων ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

3.4 Ειδικές προειδοποιήσεις

Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα παρατηρείται με άλλα μακρολίδια. Να μη χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα αντιμικροβιακά που έχουν παρόμοιο τρόπο δράσης, όπως άλλα μακρολίδια ή λινκοσαμίδες.

Πρόβατα:

Η αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής θεραπείας έναντι της λοιμώδους ποδοδερματίτιδας θα μπορούσε να μειωθεί από άλλους παράγοντες, όπως υγρές περιβαλλοντικές συνθήκες, καθώς και ακατάλληλη διαχείριση της εκτροφής. Η θεραπεία της λοιμώδους ποδοδερματίτιδας θα πρέπει, συνεπώς, να εφαρμόζεται μαζί με άλλα εργαλεία διαχείρισης του κοπαδιού, για παράδειγμα την παροχή ξηρού περιβάλλοντος.

Η αντιβιοτική θεραπεία στην καλοήγη λοιμώδη ποδοδερματίτιδα δεν θεωρείται απαραίτητη. Η τουλαθρομυκίνη κατέδειξε περιορισμένη αποτελεσματικότητα σε πρόβατα με σοβαρά κλινικά συμπτώματα ή χρόνια λοιμώδη ποδοδερματίτιδα και, συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται μόνο στα αρχικά της στάδια.

3.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την ασφαλή χρήση στα είδη ζώων:

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να βασίζεται σε δοκιμές ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώθηκαν από το ζώο. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (περιφερειακές, σε επίπεδο αγροκτήματος) επιδημιολογικές πληροφορίες για την ευαισθησία των βακτηρίων-στόχων.

Κατά τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίσημη, εθνική και περιφερειακή πολιτική σχετικά με τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών. Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με τρόπο που αποκλίνει από τις οδηγίες που παρέχονται στην ΠΧΠ ενδέχεται να αυξήσει τον επιπολασμό βακτηρίων ανθεκτικών στην τουλαθρομυκίνη και ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με άλλα μακρολίδια, λινκοσαμίδες και στρεπτογραμίνες ομάδας Β, λόγω της πιθανότητας διασταυρούμενης ανθεκτικότητας.

Εάν παρουσιαστεί αντίδραση υπερευαισθησίας, η κατάλληλη θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται χωρίς καθυστέρηση.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Η τουλαθρομυκίνη ερεθίζει τα μάτια. Σε περίπτωση ακούσιας έκθεσης των ματιών, ξεπλύνετε αμέσως τα μάτια με καθαρό νερό.

Η τουλαθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση όταν έρθει σε επαφή με το δέρμα, οδηγώντας π.χ. σε ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα) ή/και δερματίτιδα. Σε περίπτωση που κατά λάθος υπάρξει επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως το δέρμα με σαπούνι και νερό.

Πλένετε τα χέρια σας μετά τη χρήση.

Σε περίπτωση που κατά λάθος κάνετε αυτοένεση, να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια και να επιδείξετε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως ή την ετικέτα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Μετά από τυχαία έκθεση, εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης υπερευαισθησίας (η οποία αναγνωρίζεται π.χ. από φαγούρα, δυσκολία στην αναπνοή, κνίδωση, οίδημα στο πρόσωπο, ναυτία, έμετο) θα πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία. Αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και επιδείξετε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως ή την ετικέτα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την προστασία του περιβάλλοντος
Δεν ισχύει.

3.6 Ανεπιθύμητα συμβάντα

Βοοειδή:

Πολύ συχνά (>1 ζώο / 10 υπό θεραπεία ζώα):	Πόνος στο σημείο της ένεσης ¹ Οίδημα στο σημείο της ένεσης ¹ Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. κυκλοφορική συμφόρηση, οίδημα, ίνωση και αιμορραγία) ²
---	--

¹ παροδικά και μπορεί να επιμείνουν για έως και 30 ημέρες

² αναστρέψιμα και εμφανίζονται για περίπου 30 ημέρες μετά την ένεση

Χοίροι:

Πολύ συχνά (>1 ζώο / 10 υπό θεραπεία ζώα):	Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. κυκλοφορική συμφόρηση, οίδημα, ίνωση και αιμορραγία) ³
---	---

³ αναστρέψιμα και εμφανίζονται για περίπου 30 ημέρες μετά την ένεση

Πρόβατα:

Πολύ συχνά (>1 ζώο / 10 υπό θεραπεία ζώα):	Δυσφορία (π.χ. κούνημα του κεφαλιού – διαταραχή της συμπεριφοράς, τρίψιμο στο σημείο της ένεσης, ανησυχία) ⁴
---	---

⁴ αυτά τα συμπτώματα είναι παροδικά και υποχωρούν μέσα σε λίγα λεπτά

Η αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Οι αναφορές πρέπει να αποστέλλονται, κατά προτίμηση μέσω κτηνιάτρου, είτε στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπο του είτε στην εθνική αρμόδια αρχή μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για τα αντίστοιχα στοιχεία επικοινωνίας.

3.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Κύηση και γαλουχία:

Εργαστηριακές μελέτες σε επίμυες και κουνέλια δεν έχουν παρουσιάσει καμία ένδειξη τερατογένεσης, εμβρυοτοξικότητας ή τοξικότητας για τη μητέρα. Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αποδειχθεί κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Χρησιμοποιήστε το προϊόν μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

3.8 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν είναι γνωστή καμία.

3.9 Οδοί χορήγησης και δοσολογία

Βοοειδή

Υποδόρια χρήση.

Μία εφάπαξ υποδόρια ένεση των 2,5 mg τουλαθρομυκίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 1 ml/40 kg σωματικού βάρους). Για τη θεραπεία βοοειδών άνω των 300 kg σωματικού βάρους, διαιρέστε τη δόση, ώστε να μην εγχύονται περισσότερα από 7,5 ml σε κάθε ένα σημείο.

Χοίροι

Ενδομυϊκή χρήση.

Μία εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση των 2,5 mg τουλαθρομυκίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 1 ml/40 kg σωματικού βάρους) στον τράχηλο.

Για τη θεραπεία χοίρων άνω των 80 kg σωματικού βάρους, διαιρέστε τη δόση, ώστε να μην εγχύονται περισσότερα από 2 ml σε κάθε ένα σημείο.

Για οποιαδήποτε αναπνευστική νόσο, συνιστάται η θεραπεία των ζώων στα αρχικά στάδια της νόσου και η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία εντός 48 ωρών μετά την ένεση. Εάν τα κλινικά συμπτώματα της αναπνευστικής νόσου επιμένουν ή αυξάνονται, ή εάν υπάρχει υποτροπή, η θεραπεία θα πρέπει να αλλάξει, να χρησιμοποιηθεί άλλο αντιβιοτικό και να συνεχιστεί μέχρι τα κλινικά συμπτώματα να υποχωρήσουν.

Πρόβατα

Ενδομυϊκή χρήση.

Μία εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση των 2,5 mg τουλαθρομυκίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 1 ml/40 kg σωματικού βάρους) στον τράχηλο.

Για τη διασφάλιση της ορθής δοσολογίας, το σωματικό βάρος πρέπει να προσδιορίζεται με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια. Το πώμα μπορεί να διατηρηθεί με ασφάλεια έως και 15 φορές. Για την αποφυγή υπερβολικής διατήρησης του ελαστικού πώματος, θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη συσκευή πολλαπλών δόσεων.

3.10 Συμπτώματα υπερδοσολογίας (και κατά περίπτωση, μέτρα αντιμετώπισης και αντίδοτα)

Στα βοοειδή, με χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων κατά τρεις, πέντε ή δέκα φορές της συνιστώμενης δόσης, παρατηρήθηκαν παροδικά συμπτώματα που αποδόθηκαν σε ενόχληση στο σημείο της ένεσης, τα οποία περιλάμβαναν ανησυχία, κούνημα του κεφαλιού, ξύσιμο του εδάφους με τα πόδια και βραχυπρόθεσμη μείωση της λήψης τροφής. Ήπια εκφύλιση του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε στα βοοειδή, στα οποία χορηγήθηκε δόση 5 έως 6 φορές μεγαλύτερη της συνιστώμενης δόσης.

Σε νεαρούς χοίρους βάρους περίπου 10 kg, στους οποίους χορηγήθηκε δόση τρεις ή πέντε φορές μεγαλύτερη της θεραπευτικής, παρατηρήθηκαν παροδικά συμπτώματα που αποδόθηκαν σε ενόχληση στο σημείο της ένεσης και περιλάμβαναν κραυγές και ανησυχία. Παρατηρήθηκε επίσης χλωρότητα όταν χρησιμοποιήθηκε το οπίσθιο μέρος του ποδιού ως σημείο της ένεσης.

Σε αμνούς (ηλικίας περίπου 6 εβδομάδων), με χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων κατά τρεις ή πέντε φορές της συνιστώμενης δόσης, παρατηρήθηκαν παροδικά συμπτώματα που

αποδόθηκαν σε ενόχληση στο σημείο της ένεσης και περιλάμβαναν περπάτημα προς τα πίσω, κούνημα του κεφαλιού, τρίψιμο στο σημείο της ένεσης, συνεχή επιθυμία να ξαπλώνουν και να σηκώνονται όρθια, βέλασμα.

3.11 Ειδικοί περιορισμοί χρήσης και ειδικές συνθήκες χρήσης, συμπεριλαμβανομένων περιορισμών στη χρήση αντιμικροβιακών και αντιπαρασιτικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής

Δεν ισχύει.

3.12 Χρόνοι αναμονής

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί:

Βοοειδή: 22 ημέρες.

Χοίροι: 13 ημέρες.

Πρόβατα: 16 ημέρες.

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε ζώα τα οποία παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση.

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ζώα, τα οποία προορίζονται να παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση εντός 2 μηνών από τον προβλεπόμενο τοκετό.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Κωδικός ATCvet:

QJ01FA94.

4.2 Φαρμακοδυναμική

Η τουλαθρομυκίνη είναι ένας ημι-συνθετικός αντιμικροβιακός παράγοντας της ομάδας των μακρολίδων, ο οποίος προέρχεται από ένα προϊόν ζύμωσης. Διαφέρει από πολλά άλλα μακρολίδια στο ότι έχει μακρά διάρκεια δράσης, η οποία, εν μέρει, οφείλεται στις τρεις αμινομάδες που διαθέτει. Για τον λόγο αυτό, έχει χαρακτηριστεί στη χημική υποκατηγορία των τριαμιλιδίων.

Τα μακρολίδια είναι αντιβιοτικά με βακτηριοστατική δράση και αναστέλλουν την απαραίτητη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών, λόγω της επιλεκτικής σύνδεσής τους στο βακτηριακό ριβοσωμιακό RNA. Δρουν διεγείροντας την απόσπαση του πεπτιδυλ-tRNA από το ριβόσωμα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της μετατόπισης.

Η τουλαθρομυκίνη διαθέτει *in vitro* δραστικότητα έναντι των *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* και *Mycoplasma bovis* και *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* και *Bordetella bronchiseptica*, των παθογόνων βακτηρίων που σχετίζονται συχνότερα με την αναπνευστική νόσο των βοοειδών και των χοίρων, αντίστοιχα. Αυξημένες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) έχουν βρεθεί σε κάποια απομονωμένα στελέχη του *Histophilus somni* και *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Έχει καταδειχθεί *in vitro* δραστικότητα έναντι του *Dichelobacter nodosus* (*vir*), του παθογόνου βακτηρίου που σχετίζεται συχνότερα με τη λοιμώδη ποδοδερματίτιδα (foot rot) στα πρόβατα.

Η τουλαθρομυκίνη διαθέτει επίσης *in vitro* δραστικότητα έναντι της *Moraxella bovis*, του παθογόνου βακτηρίου που σχετίζεται συχνότερα με τη λοιμώδη κερατοεπιπεφυκίτιδα (IBK) των βοοειδών.

Το Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) έχει ορίσει τα κλινικά όρια ευαισθησίας-ανθεκτικότητας για την τουλαθρομυκίνη έναντι των *M. haemolytica*, *P. multocida* και *H. somni* προέλευσης

αναπνευστικού βοοειδών και των *P. multocida* και *B. bronchiseptica* προέλευσης αναπνευστικού χοίρων σε ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ για την ευαισθησία και ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ για την ανθεκτικότητα. Για τα *A. pleuropneumoniae* προέλευσης αναπνευστικού χοίρων, το όριο για την ευαισθησία έχει οριστεί στα ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. Το CLSI έχει επίσης δημοσιεύσει τα κλινικά όρια ευαισθησίας- ανθεκτικότητας για την τουλαθρομυκίνη με βάση τη μέθοδο διάχυσης δίσκου (έγγραφο CLSI VET08, 4η έκδ., 2018). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά όρια ευαισθησίας- ανθεκτικότητας για το *H. parasuis*. Ούτε το EUCAST ούτε το CLSI έχουν αναπτύξει τυπικές μεθόδους για τον έλεγχο των αντιβακτηριακών παραγόντων έναντι των ειδών κτηνιατρικού *Mycoplasma* και, συνεπώς, δεν έχουν οριστεί κριτήρια ερμηνείας.

Ανθεκτικότητα στα μακρολίδια μπορεί να αναπτυχθεί με μετάλλαξη των γονιδίων που κωδικοποιούν το ριβοσωμιακό RNA (rRNA) ή ορισμένες ριβοσωμιακές πρωτεΐνες, με ενζυματική τροποποίηση (μεθυλίωση) της θέσης πρόσδεσης στο τμήμα 23S του rRNA, η οποία γενικώς μπορεί να δημιουργήσει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με τις λινκοσαμίδες και τις στρεπτογραμμίνες της ομάδας B (αντοχή MLSB), με ενζυματική αδρανοποίηση ή μέσω μακρολιδικής εκροής. Η αντίσταση MLSB μπορεί να είναι δομική ή επαγόμενη. Η αντίσταση μπορεί να είναι χρωμοσωμιακή ή να κωδικοποιείται με πλασμίδια και μπορεί να μεταφέρεται εφόσον συνδέεται με τρανσποζόνια, πλασμίδια, συζευκτικά στοιχεία με ικανότητα ενσωμάτωσης. Επιπρόσθετα, η γονιδιωματική πλαστικότητα του *Mycoplasma* ενισχύεται από την οριζόντια μεταβίβαση μεγάλων χρωμοσωματικών θραυσμάτων.

Εκτός από τις αντιμικροβιακές ιδιότητές της, η τουλαθρομυκίνη παρουσιάζει ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις σε πειραματικές μελέτες. Στα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα τόσο των βοοειδών όσο και των χοίρων (PMN, ουδετερόφιλα), η τουλαθρομυκίνη προάγει την απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) και την κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων από τα μακροφάγα. Μειώνει την παραγωγή των προαγωγών φλεγμονωδών μεσολαβητών λευκοτριενών B4 και CXCL-8 και επάγει την παραγωγή αντι-φλεγμονωδών και προαγωγών κατασταλτικών λιπιδίων λιποξίνης A4.

4.3 Φαρμακοκινητική

Στα βοοειδή, το φαρμακοκινητικό προφίλ της τουλαθρομυκίνης όταν αυτή χορηγείται ως εφάπαξ, υποδόρια δόση των 2,5 mg/kg σωματικού βάρους χαρακτηρίστηκε από ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση, ακολουθούμενη από υψηλή κατανομή και βραδεία αποβολή. Η μέγιστη συγκέντρωση ($C_{\max}$) στο πλάσμα ήταν περίπου 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Αυτό επιτεύχθηκε 30 περίπου λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης ($T_{\max}$). Οι συγκεντρώσεις τουλαθρομυκίνης σε ομογενοποίηση πνευμόνων ήταν σημαντικά υψηλότερες από αυτές του πλάσματος. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις σημαντικής συσσώρευσης της τουλαθρομυκίνης στα ουδετερόφιλα και στα κυψελιδικά μακροφάγα. Ωστόσο, η συγκέντρωση *in vivo* της τουλαθρομυκίνης στα σημεία προσβολής του πνεύμονα δεν είναι γνωστή. Την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων ακολούθησε βραδεία μείωση της συστηματικής έκθεσης, με εμφανή χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) 90 ωρών στο πλάσμα. Το ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν χαμηλό, περίπου 40%. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{ss}), ο οποίος προσδιορίστηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ήταν 11 l/kg. Η βιοδιαθεσιμότητα της τουλαθρομυκίνης μετά από υποδερμική χορήγηση σε βοοειδή ήταν περίπου 90%.

Στους χοίρους, το φαρμακοκινητικό προφίλ της τουλαθρομυκίνης όταν αυτή χορηγείται ως εφάπαξ, ενδομυϊκή δόση των 2,5 mg/kg σωματικού βάρους χαρακτηρίστηκε επίσης από ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση, ακολουθούμενη από υψηλή κατανομή και βραδεία αποβολή. Η μέγιστη συγκέντρωση ($C_{\max}$) στο πλάσμα ήταν περίπου 0,6 $\mu\text{g/ml}$. Αυτό επιτεύχθηκε 30 περίπου λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης ($T_{\max}$).

Οι συγκεντρώσεις τουλαθρομυκίνης σε ομογενοποίηση πνευμόνων ήταν σημαντικά υψηλότερες από αυτές του πλάσματος. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις σημαντικής συσσώρευσης της τουλαθρομυκίνης στα ουδετερόφιλα και στα κυψελιδικά μακροφάγα. Ωστόσο, η συγκέντρωση *in vivo* της τουλαθρομυκίνης στα σημεία προσβολής του πνεύμονα δεν είναι γνωστή. Την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων ακολούθησε βραδεία μείωση

της συστηματικής έκθεσης, με εμφανή χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) περίπου 91 ωρών στο πλάσμα. Το ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν χαμηλό, περίπου 40%. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{ss}), ο οποίος προσδιορίστηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ήταν 13,2 l/kg. Η βιοδιαθεσιμότητα της τουλαθρομυκίνης μετά από ενδομυϊκή χορήγηση σε χοίρους ήταν περίπου 88%.

Στα πρόβατα, το φαρμακοκινητικό προφίλ της τουλαθρομυκίνης όταν αυτή χορηγείται ως εφάπαξ, ενδομυϊκή δόση των 2,5 mg/kg σωματικού βάρους επέφερε μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) 1,19 µg/ml σε περίπου 15 λεπτά (T_{max}) μετά τη χορήγηση της δόσης και είχε χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) 69,7 ώρες.

Το ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 60-75%. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης, ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{ss}) ήταν 31,7 l/kg. Η βιοδιαθεσιμότητα της τουλαθρομυκίνης μετά από ενδομυϊκή χορήγηση σε πρόβατα ήταν 100%.

5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

5.1 Κύριες ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

5.2 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 2 έτη.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 28 ημέρες.

5.3 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για την φύλαξή του.

5.4 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Φιαλίδιο από διαφανές γυαλί τύπου I, με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και αποσπώμενο πώμα από αλουμίνιο.

Μεγέθη συσκευασίας:

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα φιαλίδιο των 20 ml, των 50 ml, των 100 ml ή των 250 ml.

5.5 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός μη χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων.

Χρησιμοποιήστε προγράμματα επιστροφής φαρμάκων για την απόρριψη μη χρησιμοποιηθέντων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση τους σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις και με τυχόν εθνικά συστήματα συλλογής που ισχύουν για τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

6. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Huvepharma NV

7. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

A.A.K. Κύπρου: CY00889V

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

16/12/2022

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

01/2024

10. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Να χορηγείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στη βάση δεδομένων της ΕΕ για τα κτηνιατρικά προϊόντα (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινο κουτί (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ηυνεxxin 100 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, χοίρους και πρόβατα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Tulathromycin 100 mg/ml

3. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)

Βοοειδή, χοίροι και πρόβατα

5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

6. ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Βοοειδή: Υποδόρια χρήση.
Χοίροι και πρόβατα: Ενδομυϊκή χρήση.

7. ΧΡΟΝΟΙ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χρόνος αναμονής:
Κρέας και εδώδιμοι ιστοί:
Βοοειδή: 22 ημέρες.
Χοίροι: 13 ημέρες.
Πρόβατα: 16 ημέρες.

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε ζώα τα οποία παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση.

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ζώα, τα οποία προορίζονται να παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση εντός 2 μηνών από τον προβλεπόμενο τοκετό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Exp. {μμ/εεεε}
Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη, χρήση εντός: 28 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ**10. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΔΙΑΒΑΣΤΕ ΤΟ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ»**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

11. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ»

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση.

12. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

13. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Huvepharma NV

14. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

A.A.K. Κύπρου: CY00889V

15. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot {αριθμός}

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Φιαλίδιο (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ηυνεxxin 100 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, χοίρους και πρόβατα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Tulathromycin 100 mg/ml

3. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)

Βοοειδή, χοίροι και πρόβατα

4. ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Βοοειδή: Υποδόρια χρήση.
Χοίροι και πρόβατα: Ενδομυϊκή χρήση.

5. ΧΡΟΝΟΙ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χρόνος αναμονής:
Κρέας και εδώδιμοι ιστοί:
Βοοειδή: 22 ημέρες.
Χοίροι: 13 ημέρες.
Πρόβατα: 16 ημέρες.

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε ζώα τα οποία παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση.
Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ζώα, τα οποία προορίζονται να παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση εντός 2 μηνών από τον προβλεπόμενο τοκετό.

6. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Exp. {μμ/εεεε}
Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη, χρήση εντός: 28 ημερών. Μετά το τρύπημα, χρήση έως

7. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

8. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Huvenpharma NV

9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot {αριθμός}

A. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

1. Ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος

Hunvexxin 100 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, χοίρους και πρόβατα

2. Σύνθεση

Κάθε ml περιέχει:

Δραστικό συστατικό:

Tulathromycin 100 mg

Έκδοχο:

Monothioglycerol 5 mg

Διαυγές άχρωμο διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

3. Είδη ζώων

Βοοειδή, χοίροι και πρόβατα

4. Θεραπευτικές ενδείξεις

Βοοειδή

Για τη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της αναπνευστικής νόσου των βοοειδών (BRD) που σχετίζεται με τα *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* και *Mycoplasma bovis*, ευαίσθητα στην τουλαθρομυκίνη. Η παρουσία της νόσου στην ομάδα πρέπει να διαπιστώνεται πριν από τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Για τη θεραπεία της λοιμώδους κερατοεπιπεφυκίτιδας των βοοειδών (IBK) που σχετίζεται με τη *Moraxella bovis*, ευαίσθητη στην τουλαθρομυκίνη.

Χοίροι

Για τη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της αναπνευστικής νόσου των χοίρων (SRD) που σχετίζεται με τα *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* και *Bordetella bronchiseptica*, ευαίσθητα στην τουλαθρομυκίνη. Η παρουσία της νόσου στην ομάδα πρέπει να διαπιστώνεται πριν από τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον οι χοίροι αναμένεται να αναπτύξουν τη νόσο μέσα σε 2-3 ημέρες.

Πρόβατα

Για τη θεραπεία των αρχικών σταδίων λοιμώδους ποδοδερματίτιδας (foot rot) που σχετίζεται με το παθογόνο *Dichelobacter nodosus*, απαιτώντας συστηματική θεραπεία.

5. Αντενδείξεις

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας σε αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολίδων ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

6. Ειδικές προειδοποιήσεις

Ειδικές προειδοποιήσεις:

Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα παρατηρείται με άλλα μακρολίδια. Να μη χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα αντιμικροβιακά που έχουν παρόμοιο τρόπο δράσης, όπως άλλα μακρολίδια ή λινκοσαμίδες.

Για πρόβατα:

Η αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής θεραπείας έναντι της λοιμώδους ποδοδερματίτιδας θα μπορούσε να μειωθεί από άλλους παράγοντες, όπως υγρές περιβαλλοντικές συνθήκες, καθώς και ακατάλληλη διαχείριση της εκτροφής. Η θεραπεία της λοιμώδους ποδοδερματίτιδας θα πρέπει, συνεπώς, να εφαρμόζεται μαζί με άλλα εργαλεία διαχείρισης του κοπαδιού, για παράδειγμα την παροχή ξηρού περιβάλλοντος.

Η αντιβιοτική θεραπεία στην καλοήγη λοιμώδη ποδοδερματίτιδα δεν θεωρείται απαραίτητη. Η τουλαθρομυκίνη κατέδειξε περιορισμένη αποτελεσματικότητα σε πρόβατα με σοβαρά κλινικά συμπτώματα ή χρόνια λοιμώδη ποδοδερματίτιδα και, συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται μόνο στα αρχικά της στάδια.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την ασφαλή χρήση στα είδη ζώων:

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να βασίζεται σε δοκιμές ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώθηκαν από το ζώο. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (περιφερειακές, σε επίπεδο αγροκτήματος) επιδημιολογικές πληροφορίες για την ευαισθησία των βακτηρίων-στόχων.

Κατά τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίσημη, εθνική και περιφερειακή πολιτική σχετικά με τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών. Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με τρόπο που αποκλίνει από τις οδηγίες που παρέχονται στην ΠΧΠ ενδέχεται να αυξήσει τον επιπολασμό βακτηρίων ανθεκτικών στην τουλαθρομυκίνη και ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με άλλα μακρολίδια, λινκοσαμίδες και στρεπτογραμίνες ομάδας Β, λόγω της πιθανότητας διασταυρούμενης ανθεκτικότητας.

Εάν παρουσιαστεί αντίδραση υπερευαισθησίας, η κατάλληλη θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται χωρίς καθυστέρηση.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Η τουλαθρομυκίνη ερεθίζει τα μάτια. Σε περίπτωση ακούσιας έκθεσης των ματιών, ξεπλύνετε αμέσως τα μάτια με καθαρό νερό.

Η τουλαθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση όταν έρθει σε επαφή με το δέρμα, οδηγώντας π.χ. σε ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα) ή/και δερματίτιδα. Σε περίπτωση που κατά λάθος υπάρξει επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως το δέρμα με σαπούνι και νερό.

Πλένετε τα χέρια σας μετά τη χρήση.

Σε περίπτωση που κατά λάθος κάνετε αυτοένεση, να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια και να επιδείξετε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως ή την ετικέτα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Μετά από τυχαία έκθεση, εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης υπερευαισθησίας (η οποία αναγνωρίζεται π.χ. από φαγούρα, δυσκολία στην αναπνοή, κνίδωση, οίδημα στο πρόσωπο, ναυτία, έμετο) θα πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία. Αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και επιδείξετε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως ή την ετικέτα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Εγκυμοσύνη και γαλουχία:

Εργαστηριακές μελέτες σε επίμους και κουνέλια δεν έχουν παρουσιάσει καμία ένδειξη τερατογένεσης, εμβρυοτοξικότητας ή τοξικότητας για τη μητέρα. Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αποδειχθεί κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Χρησιμοποιήστε το προϊόν μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:
Δεν είναι γνωστή καμία.

Υπερδοσολογία:

Στα βοοειδή, με χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων κατά τρεις, πέντε ή δέκα φορές της συνιστώμενης δόσης, παρατηρήθηκαν παροδικά συμπτώματα που αποδόθηκαν σε ενόχληση στο σημείο της ένεσης, τα οποία περιλάμβαναν ανησυχία, κούνημα του κεφαλιού, ξύσιμο του εδάφους με τα πόδια και βραχυπρόθεσμη μείωση της λήψης τροφής. Ήπια εκφύλιση του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε στα βοοειδή, στα οποία χορηγήθηκε δόση 5 έως 6 φορές μεγαλύτερη της συνιστώμενης δόσης.

Σε νεαρούς χοίρους βάρους περίπου 10 kg, στους οποίους χορηγήθηκε δόση τρεις ή πέντε φορές μεγαλύτερη της θεραπευτικής, παρατηρήθηκαν παροδικά συμπτώματα που αποδόθηκαν σε ενόχληση στο σημείο της ένεσης και περιλάμβαναν κραυγές και ανησυχία. Παρατηρήθηκε επίσης χωλότητα όταν χρησιμοποιήθηκε το οπίσθιο μέρος του ποδιού ως σημείο της ένεσης.

Σε αμνούς (ηλικίας περίπου 6 εβδομάδων), με χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων κατά τρεις ή πέντε φορές της συνιστώμενης δόσης, παρατηρήθηκαν παροδικά συμπτώματα που αποδόθηκαν σε ενόχληση στο σημείο της ένεσης και περιλάμβαναν περπάτημα προς τα πίσω, κούνημα του κεφαλιού, τρίψιμο στο σημείο της ένεσης, συνεχή επιθυμία να ξαπλώνουν και να σηκώνονται όρθια, βέλασμα.

Κύριες ασυμβατότητες:

Λόγω έλλειψης μελετών συμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

7. Ανεπιθύμητα συμβάντα

Βοοειδή:

Πολύ συχνά (>1 ζώο / 10 υπό θεραπεία ζώα):	Πόνος στο σημείο της ένεσης ¹ Οίδημα στο σημείο της ένεσης ¹ Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. κυκλοφορική συμφόρηση, οίδημα (πρήξιμο), ίνωση (ουλές) και αιμορραγία) ²
---	--

¹ παροδικά και μπορεί να επιμείνουν για έως και 30 ημέρες

² αναστρέψιμα και εμφανίζονται για περίπου 30 ημέρες μετά την ένεση

Χοίροι:

Πολύ συχνά (>1 ζώο / 10 υπό θεραπεία ζώα):	Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. κυκλοφορική συμφόρηση, οίδημα (πρήξιμο), ίνωση (ουλές) και αιμορραγία) ³
---	---

³ αναστρέψιμα και εμφανίζονται για περίπου 30 ημέρες μετά την ένεση

Πρόβατα:

Πολύ συχνά (>1 ζώο / 10 υπό θεραπεία ζώα):	Δυσφορία (π.χ. κούνημα του κεφαλιού – διαταραχή της συμπεριφοράς, τρίψιμο στο σημείο της ένεσης, ανησυχία) ⁴
---	---

⁴ αυτά τα συμπτώματα είναι παροδικά και υποχωρούν μέσα σε λίγα λεπτά

Η αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας ενός προϊόντος. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ακόμα και αν δεν αναφέρεται στο εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης ή αμφιβάλλετε για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε, καταρχάς, με τον

κτηνίατρό σας. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητα συμβάντα στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας χρησιμοποιώντας τα στοιχεία επικοινωνίας στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης, ή μέσω του εθνικού σας συστήματος αναφοράς:

8. Δοσολογία για κάθε είδος, τρόπος και οδοί χορήγησης

Βοοειδή

Υποδόρια χρήση.

2,5 mg τουλαθρομυκίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 1 ml/40 kg σωματικού βάρους).

Μία εφάπαξ υποδόρια ένεση. Για τη θεραπεία βοοειδών άνω των 300 kg σωματικού βάρους, διαιρέστε τη δόση, ώστε να μην εγχύονται περισσότερα από 7,5 ml σε κάθε ένα σημείο.

Χοίροι

Ενδομυϊκή χρήση.

2,5 mg τουλαθρομυκίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 1 ml/40 kg σωματικού βάρους).

Μία εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση στον τράχηλο. Για τη θεραπεία χοίρων άνω των 80 kg σωματικού βάρους, διαιρέστε τη δόση, ώστε να μην εγχύονται περισσότερα από 2 ml σε κάθε ένα σημείο.

Πρόβατα

Ενδομυϊκή χρήση.

2,5 mg τουλαθρομυκίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 1 ml/40 kg σωματικού βάρους).

Μία εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση στον τράχηλο.

9. Οδηγίες για τη σωστή χορήγηση

Για οποιαδήποτε αναπνευστική νόσο, συνιστάται η θεραπεία των ζώων στα αρχικά στάδια της νόσου και η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία εντός 48 ωρών μετά την ένεση. Εάν τα κλινικά σημεία της αναπνευστικής νόσου επιμένουν ή αυξάνονται, ή εάν υπάρχει υποτροπή, η θεραπεία θα πρέπει να αλλάξει, να χρησιμοποιηθεί άλλο αντιβιοτικό και να συνεχιστεί μέχρι τα κλινικά συμπτώματα να υποχωρήσουν.

Για τη διασφάλιση της ορθής δοσολογίας, το σωματικό βάρος πρέπει να προσδιορίζεται με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια. Το πώμα μπορεί να διατηρηθεί με ασφάλεια έως και 15 φορές. Για την αποφυγή υπερβολικής διατήρησης του ελαστικού πώματος, θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη συσκευή πολλαπλών δόσεων.

10. Χρόνοι αναμονής

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί:

Βοοειδή: 22 ημέρες.

Χοίροι: 13 ημέρες.

Πρόβατα: 16 ημέρες.

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε ζώα τα οποία παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση.

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ζώα, τα οποία προορίζονται να παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση εντός 2 μηνών από τον προβλεπόμενο τοκετό.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για την φύλαξή του.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξεως συμπίπτει με την τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη, χρήση εντός: 28 ημερών.

12. Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων.

Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρό σας για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων.

Χρησιμοποιήστε προγράμματα επιστροφής φαρμάκων για την απόρριψη μη χρησιμοποιηθέντων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση τους σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις και με τυχόν ισχύοντα εθνικά συστήματα συλλογής. Τα μέτρα αυτά αποσκοπούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

13. Ταξινόμηση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων

Να χορηγείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

14. Αριθμοί άδειας κυκλοφορίας και συσκευασίες

A.A.K. Κύπρου: CY00889V

Φιαλίδια των 20 ml, των 50 ml, των 100 ml και των 250 ml από διαφανές γυαλί τύπου I, σφραγισμένα με ελαστικά πώματα από χλωροβουτύλιο και αποσπώμενα πώματα από αλουμίνιο, τα οποία διατίθενται σε χάρτινα κουτιά. Ένα φιαλίδιο ανά κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

15. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης

01/2024

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στη βάση δεδομένων της ΕΕ για τα κτηνιατρικά προϊόντα (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Στοιχεία επικοινωνίας

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
Βέλγιο
+32 3 288 18 49
pharmacovigilance@huvepharma.com

Παρασκευαστής υπεύθυνος για την απελευθέρωση των παρτίδων:

Biovet JSC
39 Petar Rakov Str
4550 Peshtera
Βουλγαρία

17. Άλλες πληροφορίες

Η τουλαθρομυκίνη είναι ένας ημι-συνθετικός αντιμικροβιακός παράγοντας της ομάδας των μακρολιδών, ο οποίος προέρχεται από ένα προϊόν ζύμωσης. Διαφέρει από πολλά άλλα μακρολίδια στο ότι έχει μακρά διάρκειας δράσης, η οποία, εν μέρει, οφείλεται στις τρεις αμινομάδες που διαθέτει. Για τον λόγο αυτό, έχει χαρακτηριστεί στη χημική υποκατηγορία των τριαμιλιδίων.

Τα μακρολίδια είναι αντιβιοτικά με βακτηριοστατική δράση και αναστέλλουν την απαραίτητη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών, λόγω της επιλεκτικής σύνδεσής τους στο βακτηριακό ριβοσωμιακό RNA. Δρουν διεγείροντας την απόσπαση του πεπτιδυλ-tRNA από το ριβόσωμα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της μετατόπισης.

Η τουλαθρομυκίνη διαθέτει *in vitro* δραστηριότητα έναντι των *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis* και *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* και *Bordetella bronchiseptica*, των παθογόνων βακτηρίων που σχετίζονται συχνότερα με την αναπνευστική νόσο των βοοειδών και των χοίρων, αντίστοιχα. Αυξημένες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) έχουν βρεθεί σε κάποια απομονωμένα στελέχη του *Histophilus somni* και *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Έχει καταδειχθεί *in vitro* δραστηριότητα έναντι του *Dichelobacter nodosus* (*vir*), του παθογόνου βακτηρίου που σχετίζεται συχνότερα με τη λοιμώδη ποδοδερματίτιδα (foot rot) στα πρόβατα.

Η τουλαθρομυκίνη διαθέτει επίσης *in vitro* δραστηριότητα έναντι της *Moraxella bovis*, του παθογόνου βακτηρίου που σχετίζεται συχνότερα με τη λοιμώδη κερατοεπιπεφυκίτιδα (IBK) των βοοειδών.

Το Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) έχει ορίσει τα κλινικά όρια ευαισθησίας-ανθεκτικότητας για την τουλαθρομυκίνη έναντι των *M. haemolytica*, *P. multocida* και *H. somni* προέλευσης αναπνευστικού βοοειδών και των *P. multocida* και *B. bronchiseptica* προέλευσης αναπνευστικού χοίρων σε ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ για την ευαισθησία και ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ για την ανθεκτικότητα. Για τα *A. pleuropneumoniae* προέλευσης αναπνευστικού χοίρων, το όριο για την ευαισθησία έχει οριστεί στα ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. Το CLSI έχει επίσης δημοσιεύσει τα κλινικά όρια ευαισθησίας-ανθεκτικότητας για την τουλαθρομυκίνη με βάση τη μέθοδο διάχυσης δίσκου (έγγραφο CLSI VET08, 4η έκδ., 2018). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά όρια ευαισθησίας-ανθεκτικότητας για το *H. parasuis*. Ούτε το EUCAST ούτε το CLSI έχουν αναπτύξει τυπικές μεθόδους για τον έλεγχο των αντιβακτηριακών παραγόντων έναντι των ειδών κτηνιατρικού *Mycoplasma* και, συνεπώς, δεν έχουν οριστεί κριτήρια ερμηνείας.

Ανθεκτικότητα στις μακρολίδες μπορεί να αναπτυχθεί με μετάλλαξη των γονιδίων που κωδικοποιούν το ριβοσωμιακό RNA (rRNA) ή ορισμένες ριβοσωμιακές πρωτεΐνες, με ενζυματική τροποποίηση (μεθυλίωση) της θέσης πρόσδεσης στο τμήμα 23S του rRNA, η οποία γενικώς μπορεί να δημιουργήσει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με τις λινκοσαμίδες και τις στρεπτογραμμίνες της ομάδας B (αντοχή MLSB), με ενζυματική αδρανοποίηση ή μέσω μακρολιδικής εκροής. Η ανθεκτικότητα MLSB μπορεί να είναι δομική ή επαγόμενη. Η ανθεκτικότητα μπορεί να είναι χρωμοσωμιακή ή να κωδικοποιείται με πλασμίδια και μπορεί να μεταφέρεται εφόσον συνδέεται με τρανσποζόνια, πλασμίδια, συζευκτικά στοιχεία με ικανότητα ενσωμάτωσης. Επιπρόσθετα, η γονιδιωματική πλαστικότητα του *Mycoplasma* ενισχύεται από την οριζόντια μεταβίβαση μεγάλων χρωμοσωματικών θραυσμάτων.

Εκτός από τις αντιμικροβιακές ιδιότητές της, η τουλαθρομυκίνη παρουσιάζει ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις σε πειραματικές μελέτες. Στα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα τόσο των βοοειδών όσο και των χοίρων (PMN, ουδετερόφιλα), η τουλαθρομυκίνη προάγει την απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) και την κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων από τα μακροφάγα. Μειώνει την παραγωγή των

προαγωγών φλεγμονωδών μεσολαβητών λευκοτριενών B4 και CXCL-8 και επάγει την παραγωγή αντι-φλεγμονωδών και προαγωγών κατασταλτικών λιπιδίων λιποξίνης A4.

Στα βοοειδή, το φαρμακοκινητικό προφίλ της τουλαθρομυκίνης όταν αυτή χορηγείται ως εφάπαξ, υποδόρια δόση των 2,5 mg/kg σωματικού βάρους χαρακτηρίστηκε από ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση, ακολουθούμενη από υψηλή κατανομή και βραδεία αποβολή. Η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στο πλάσμα ήταν περίπου 0,5 µg/ml. Αυτό επιτεύχθηκε 30 περίπου λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης (T_{max}). Οι συγκεντρώσεις τουλαθρομυκίνης σε ομογενοποίημα πνευμόνων ήταν σημαντικά υψηλότερες από αυτές του πλάσματος. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις σημαντικής συσσώρευσης της τουλαθρομυκίνης στα ουδετερόφιλα και στα κυψελιδικά μακροφάγα. Ωστόσο, η συγκέντρωση *in vivo* της τουλαθρομυκίνης στα σημεία προσβολής του πνεύμονα δεν είναι γνωστή. Την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων ακολούθησε βραδεία μείωση της συστηματικής έκθεσης, με εμφανή χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) 90 ωρών στο πλάσμα. Το ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν χαμηλό, περίπου 40%. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{ss}), ο οποίος προσδιορίστηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ήταν 11 l/kg. Η βιοδιαθεσιμότητα της τουλαθρομυκίνης μετά από υποδερμική χορήγηση σε βοοειδή ήταν περίπου 90%.

Στους χοίρους, το φαρμακοκινητικό προφίλ της τουλαθρομυκίνης όταν αυτή χορηγείται ως εφάπαξ, ενδομυϊκή δόση των 2,5 mg/kg σωματικού βάρους χαρακτηρίστηκε επίσης από ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση, ακολουθούμενη από υψηλή κατανομή και βραδεία αποβολή. Η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στο πλάσμα ήταν περίπου 0,6 µg/ml. Αυτό επιτεύχθηκε 30 περίπου λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης (T_{max}).

Οι συγκεντρώσεις τουλαθρομυκίνης σε ομογενοποίημα πνευμόνων ήταν σημαντικά υψηλότερες από αυτές του πλάσματος. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις σημαντικής συσσώρευσης της τουλαθρομυκίνης στα ουδετερόφιλα και στα κυψελιδικά μακροφάγα. Ωστόσο, η συγκέντρωση *in vivo* της τουλαθρομυκίνης στα σημεία προσβολής του πνεύμονα δεν είναι γνωστή. Την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων ακολούθησε βραδεία μείωση της συστηματικής έκθεσης, με εμφανή χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) περίπου 91 ωρών στο πλάσμα. Το ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν χαμηλό, περίπου 40%. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{ss}), ο οποίος προσδιορίστηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ήταν 13,2 l/kg. Η βιοδιαθεσιμότητα της τουλαθρομυκίνης μετά από ενδομυϊκή χορήγηση σε χοίρους ήταν περίπου 88%.

Στα πρόβατα, το φαρμακοκινητικό προφίλ της τουλαθρομυκίνης όταν αυτή χορηγείται ως εφάπαξ, ενδομυϊκή δόση των 2,5 mg/kg σωματικού βάρους επέφερε μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) 1,19 µg/ml σε περίπου 15 λεπτά (T_{max}) μετά τη χορήγηση της δόσης και είχε χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) 69,7 ώρες.

Το ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 60-75%. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης, ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{ss}) ήταν 31,7 l/kg. Η βιοδιαθεσιμότητα της τουλαθρομυκίνης μετά από ενδομυϊκή χορήγηση σε πρόβατα ήταν 100%.