

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Huvecin 100 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, cūkām un aitām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur:

Aktīvā viela:

Tulatromicīns 100 mg

Palīgvielas:

Palīgvielu un citu sastāvdaļu kvalitatīvais sastāvs	Kvantitatīvais sastāvs, ja šī informācija ir būtiska veterināro zāļu pareizai ievadīšanai
Monotioglicerīns	5 mg
Propilēnglikols	
Citronskābe	
Koncentrēta hidrohlorskābe	
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)	
Ūdens injekcijām	

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums bez redzamām daļiņām.

3. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

3.1 Mērķsugas

Liellopi, cūkas un aitas.

3.2 Lietošanas indikācijas katrai mērķsugai

Liellopi

Liellopu respiratoro slimību (LRS) ārstēšanai un metafilaksei, ko ierosina pret tulatromicīnu jutīgas *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* un *Mycoplasma bovis*. Pirms šo veterināro zāļu lietošanas ir jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā.

Govju infekciozā keratokonjunktivīta (GIK) ārstēšanai, ko ierosina pret tulatromicīnu jutīgas *Moraxella bovis*.

Cūkas

Cūku respiratoro slimību (CRS) ārstēšanai un metafilaksei, ko ierosina pret tulatromicīnu jutīgas *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica*. Pirms šo veterināro zāļu lietošanas ir jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā. Šīs veterinārās zāles lieto tikai tādos gadījumos, ja slimības attīstība cūkām paredzama 2–3 dienu laikā.

Aitas

Infekciozā pododermatīta (nagu puves) ārstēšanai agrīnā stadijā, ko ierosina virulentās *Dichelobacter nodosus*, kuru dēļ ir nepieciešama sistēmiska ārstēšana.

3.3 Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret makrolīdu grupas antibiotikām vai pret jebkuru no palīgvielām.

3.4 Īpaši brīdinājumi

Veidojas krusteniskā rezistence ar citiem makrolīdiem. Nelietot vienlaikus ar antibakteriāliem līdzekļiem, kuriem ir līdzīgs darbības mehānisms, piemēram, ar citām makrolīdu grupas antibiotikām vai linkozamīdiem.

Aitām:

Nagu puves antibakteriālo ārstēšanas iedarbību var mazināt tādi faktori, kā piemēram, mitra apkārtējā vide, kā arī neatbilstoša dzīvnieku turēšana. Tāpēc nagu puves ārstēšana jāveic vienlaicīgi ar citiem ganāmpulka labturības uzlabošanas pasākumiem, piemēram, nodrošinot sausu apkārtējo vidi.

Uzskata, ka antibiotikas nav piemērotas nevirulentās nagu puves ārstēšanai. Aitām ar smagām klīniskajām pazīmēm vai hronisku nagu puvi tulatromicīns uzrādīja daļēju iedarbību, tāpēc to drīkst lietot tikai nagu puves sākumstadijā.

3.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērķsugām:

Šo veterināro zāļu lietošana jāpamato ar no dzīvnieka izolētu baktēriju jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jābalsta uz vietēja rakstura (reģionālā, novietnes līmenī) epidemioloģisko informāciju par mērķa baktēriju jutību.

Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi. Lietojot veterinārās zāles atšķirīgi no zāļu aprakstā dotajiem norādījumiem, var palielināties baktēriju izplatība, kuras ir rezistentas pret tulatromicīnu, un var pavājināties ārstēšanas efektivitāte ar citiem makrolīdiem, linkozamīdiem un B grupas streptogramīniem iespējamās krusteniskās rezistences dēļ. Ja rodas pastiprināta jutības reakcija, nekavējoties uzsākt atbilstošu ārstēšanu.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem:

Tulatromicīns ir kairinošs acīm. Ja notikusi nejauša saskare ar acīm, nekavējoties skalot tās ar tīru ūdeni.

Tulatromicīns var izraisīt sensibilizāciju saskarē ar ādu, izraisot, piemēram, ādas apsārtumu (eritēmu) un/vai dermatītu. Ja notikusi nejauša zāļu uzšļakstīšanās uz ādas, nekavējoties mazgāt to ar ziepēm un ūdeni.

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

Ja notikusi nejauša pašinjicēšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Ja pēc nejaušas saskares ar zālēm ir aizdomas par pastiprinātu jutības reakciju (ko atpazīst, piemēram, pēc niezes, apgrūtinātas elpošanas, nātrenes, sejas pietūkuma, nelabuma, vemšanas), jāpielieto piemērota ārstēšana. Nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Īpaši piesardzības pasākumi vides aizsardzībai:

Nav piemērojami.

3.6 Blakusparādības

Liellopiem:

Ļoti bieži (>1 dzīvniekam / 10 ārstētajiem dzīvniekiem):	Sāpes injekcijas vietā ¹ Pietūkums injekcijas vietā ¹ Reakcijas injekcijas vietā (piem. pietūkums, tūska, fibroze un asiņošana) ²
--	---

¹pārejošas un var saglabāties līdz 30 dienām

²atgriezeniskas un saglabājas aptuveni 30 dienas pēc injekcijas

Cūkām:

Ļoti bieži (> 1 dzīvniekam / 10 ārstētajiem dzīvniekiem):	Reakcijas injekcijas vietā (piem. pietūkums, tūska, fibroze un asiņošana) ³
---	---

³atgriezeniskas un saglabājas aptuveni 30 dienas pēc injekcijas

Aitām:

Ļoti bieži (> 1 dzīvniekam / 10 ārstētajiem dzīvniekiem):	Diskomforts (piem. galvas purināšana – uzvedības traucējumi, injekcijas vietas rīvēšana, trauksmainība) ⁴
---	--

⁴ šīs pazīmes ir pārejošas un izzūd dažu minūšu laikā

Ir svarīgi ziņot par blakusparādībām. Tas ļauj pastāvīgi uzraudzīt veterināro zāļu drošumu. Ziņojumus vēlams nosūtīt ar veterinārārsta starpniecību vai nu tirdzniecības atļaujas turētājam vai tā vietējam pārstāvim, vai valsts kompetentajai iestādei, izmantojot valsts ziņošanas sistēmu. Attiecīgo kontaktinformāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

3.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Grūsnība un laktācija:

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta teratogēna, fetotoksiska vai maternotoksiska iedarbība. Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums grūsnības un laktācijas laikā. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

3.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav zināma.

3.9 Lietošanas veids un devas

Liellopiem:

Subkutānai lietošanai.

Vienreizēja subkutāna injekcija devā 2,5 mg tulatromicīna/ kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/ 40 kg ķermeņa svara). Liellopu ārstēšanai, kuru ķermeņa svars ir virs 300 kg, zāļu devu sadalīt tā, lai vienā vietā ievadītu ne vairāk kā 7,5 ml.

Cūkām:

Intramuskulārai lietošanai.

Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla muskulatūrā devā 2,5 mg tulatromicīna/ kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/ 40 kg ķermeņa svara).

Cūku ārstēšanai, kuru ķermeņa svars ir virs 80 kg, zāļu devu sadalīt tā, lai vienā injekcijas vietā ievadītu ne vairāk kā 2 ml.

Jebkuru respiratoro slimību gadījumā ir ieteicams ārstēt dzīvniekus slimības sākuma stadijās un novērtēt atbildes reakciju uz ārstēšanu 48 stundas pēc injekcijas. Ja respiratoro slimību klīniskās pazīmes saglabājas, pastiprinās vai recidivē, ārstēšana ir jāmaina, lietojot citas antibiotikas, un jāturpina, līdz klīniskās pazīmes izzūd.

Aitām:

Intramuskulārai lietošanai.

Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla muskulatūrā devā 2,5 mg tulatromicīna/ kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/ 40 kg ķermeņa svara).

Lai nodrošinātu pareizu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk. Aizbāzni var droši caurdurt 15 reizes. Lai novērstu pārmērīgu aizbāžņa caurduršanu, izmantot atbilstošu daudzdevu dozatoru.

3.10 Pārdozēšanas simptomi (ārkārtas procedūras un antidoti, ja piemērojami)

Liellopiem pēc trīskārtīgas, pieckārtīgas un desmitkārtīgas devas ievadīšanas tika novērotas pārejošas pazīmes, kas saistītas ar diskomfortu injekcijas vietā, tostarp nemiers, galvas purināšana, zemes kārpīšana un īslaicīgi samazināta barības uzņemšana. Liellopiem, kuriem ievadīja 5–6 reizes lielāku zāļu devu nekā ieteicams, tika novērota viegla miokarda deģenerācija.

Jauncūkām ar ķermeņa svaru aptuveni 10 kg pēc trīskārtīgas vai pieckārtīgas terapeitiskās devas ievadīšanas tika novērotas pārejošas pazīmes, kas saistītas ar diskomfortu injekcijas vietā, tostarp pārmērīga kviekšana un nemiers. Ja zāles tika injicētas pakārkājas muskulatūrā, tika novērots arī klibums.

Jēriem (aptuveni 6 nedēļas veciem) pēc trīskārtīgas vai pieckārtīgas ieteicamās devas ievadīšanas tika novērotas pārejošas pazīmes, kas saistītas ar diskomfortu injekcijas vietā, tostarp kāpšanās atpakaļ, galvas purināšana, injekcijas vietas berzēšana, gulšanās, celšanās un blēšana.

3.11 Īpaši lietošanas ierobežojumi un īpaši lietošanas nosacījumi, tostarp antimikrobiālo un pretparazītu veterināro zāļu lietošanas ierobežojumi, lai ierobežotu rezistences veidošanās risku

Nav piemērojami.

3.12. Ierobežojumu periods

Gaļai un blakusproduktiem:

Liellopiem: 22 dienas.

Cūkām: 13 dienas.

Aitām: 16 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai dzīvniekiem, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.

Nelietot grūsniem dzīvniekiem 2 mēnešus pirms gaidāmajām dzemdībām, ja šo dzīvnieku pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

4. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

4.1. ATĶvet kods:

QJ01FA94.

4.2 Farmakodinamiskās īpašības

Tulatromicīns ir pussintētiska makrolīdu grupas antibakteriāla viela, kas tiek iegūta no fermentācijas produkta. No citiem makrolīdiem tulatromicīns atšķiras ar ilgstošu iedarbību, ko daļēji nosaka tā trīs aminogrupas; tāpēc tas tiek klasificēts triamilīdu ķīmiskajā apakšgrupā.

Makrolīdi ir antibiotikas ar bakteriostatisku iedarbību, kas inhibē būtiski nepieciešamo olbaltumvielu biosintēzi, selektīvi saistoties pie baktēriju ribosomu RNS. Tie darbojas, translokācijas procesa laikā, veicinot peptidil-tRNS atdalīšanos no ribosomas.

Tulatromicīnam piemīt *in vitro* iedarbība pret *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica* - baktēriju patogēniem, kas visbiežāk ir saistīti ar liellopu un cūku respiratorām slimībām. Konstatēts, ka dažiem *Histophilus somni* un *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolātiem ir nepieciešama palielināta minimālā inhibējošā koncentrācija (MIK). Pierādīta *in vitro* iedarbība pret *Dichelobacter nodosus* (*vir*) patogēnajām baktērijām, kuras visbiežāk ir saistītas ar infekciozo pododermatītu (nagu puvi) aitām.

In vitro tulatromicīns ir aktīvs arī pret *Moraxella bovis*, patogēno baktēriju, kas visbiežāk saistīta ar liellopu infekciozo keratokonjunktivītu (LIK).

Klīnisko un laboratorisko standartu institūts (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) ir noteicis tulatromicīna klīniskās robežvērtības pret liellopu respiratoras izcelsmes *M. haemolytica*, *P. multocida* un *H. somni*, kā arī pret cūku respiratoras izcelsmes *P. multocida* un *B. bronchiseptica* kā ≤ 16 µg/ml jutīgu un ≥ 64 µg/ml rezistentu. Cūku respiratoras izcelsmes *A. pleuropneumoniae* jutības robežvērtība ir noteikta kā ≤ 64 µg/ml. CLSI ir publicējis arī tulatromicīna klīniskās robežvērtības saskaņā ar disku difūzijas metodi (CLSI dokuments VET08, 4. izd., 2018). Klīniskās robežvērtības nav noteiktas *H. parasuis*. Ne EUCAST, ne CLSI nav izstrādājusi standartus antibakteriālo līdzekļu testēšanai pret veterinārajām *Mycoplasma* sugām, un līdz ar to nav noteikti interpretējamie kritēriji.

Rezistence pret makrolīdiem var veidoties mutāciju rezultātā gēnos, kuri kodē ribosomu RNS (rRNS) vai dažus ribosomu proteīnus; fermentatīvi modificējot (metilācija) 23S rRNS mērķa vietā, kas parasti izraisa krustenisko rezistenci ar linkozamīdiem un B grupas streptogramīniem (rezistence pret MLS_B); fermentu inaktivācijas rezultātā; vai ar makrolīdu izplūdi. MLS_B rezistence var būt konstitutīva vai inducējama. Rezistence var būt hromosomāla vai plazmīdu kodēta, un, ja tā ir saistīta ar transpozoniem, plazmīdām, integratīviem un konjugatīviem elementiem, tā var būt pārneseama. Turklāt *Mycoplasma* genoma plastiku pastiprina lielu hromosomu fragmentu horizontālā pārnese.

Eksperimentālajos pētījumos konstatēts, ka papildus antibakteriālai iedarbībai, tulatromicīnam piemīt arī imūnmodulējoša un pretiekaisuma iedarbība. Gan liellopu, gan cūku polimorfonukleārajās šūnās (PMN; neitrofilie leukocīti) tulatromicīns veicina apoptozi (šūnu programmētu bojāeju) un atbrīvošanos no makrofāgu iznīcinātajām šūnām. Tas samazina iekaisumu veicinošo mediatoru leukotriēna B4 un CXCL-8 veidošanos un veicina pretiekaisuma un atveseļošanās līpīda lipoksīna A4 veidošanos.

4.3 Farmakokinētiskās īpašības

Liellopiem, ievadot tulatromicīnu vienas subkutānas injekcijas veidā devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara, farmakokinētiskajam profilam bija raksturīga ātra un apjomīga uzsūkšanās, kam sekoja augsta izkliede un lēna eliminācija. Maksimālā koncentrācija (C_{max}) plazmā bija aptuveni 0,5 µg/ml, un tā tika sasniegta aptuveni 30 minūtes pēc zāļu ievadīšanas (T_{max}). Tulatromicīna koncentrācija plaušu homogenātā bija ievērojami augstāka nekā plazmā. Ir pārliecinoši pierādījumi par tulatromicīna būtisku kumulāciju neitrofilajos leukocītos un alveolārajās makrofāgos. Tomēr tulatromicīna koncentrācija infekcijas vietā plaušās *in vivo* nav zināma. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas sekoja lēna sistēmiskās iedarbības samazināšanās, un šķietamais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) plazmā bija 90 stundas. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija zema, aptuveni 40% apmērā. Izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}), kas noteikts pēc intravenozas ievadīšanas, bija 11 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas liellopiem bija aptuveni 90%.

Cūkām, ievadot tulatromicīnu vienas intramuskulāras injekcijas veidā devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara, farmakokinētiskajam profilam bija raksturīga ātra un apjomīga uzsūkšanās, kam sekoja augsta izkliede un lēna eliminācija. Maksimālā koncentrācija (C_{max}) plazmā bija aptuveni 0,6 µg/ml, un tā tika sasniegta aptuveni 30 minūtes pēc zāļu ievadīšanas (T_{max}).

Tulatromicīna koncentrācija plaušu homogenātā bija ievērojami augstāka nekā plazmā. Ir pārliecinoši

pierādījumi par tulatromicīna būtisku kumulāciju neitrofilajos leukocītos un alveolārajos makrofāgos. Tomēr tulatromicīna koncentrācija infekcijas vietā plaušās *in vivo* nav zināma. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas sekoja lēna sistēmiskās iedarbības samazināšanās, un šķietamais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) plazmā bija aptuveni 91 stunda. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija zema, aptuveni 40% apmērā. Izklīdes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}), kas noteikts pēc intravenozas ievadīšanas, bija 13,2 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc intramuskulāras ievadīšanas cūkām bija aptuveni 88%.

Aitām, ievadot tulatromicīnu vienas intramuskulāras injekcijas veidā devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara, farmakokinētiskie dati liecina, ka maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) bija 1,19 µg/ml un tā tika sasniegta aptuveni 15 minūšu laikā (T_{max}) pēc zāļu ievadīšanas, un eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 69,7 stundas.

Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija aptuveni 60-75% apmērā. Izklīdes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}) pēc intravenozas ievadīšanas bija 31,7 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc intramuskulāras ievadīšanas aitām bija 100%.

5. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

5.1 Būtiska nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, nelietot šīs veterinārās zāles maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

5.2 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētajā iepakojumā: 2 gadi.

Derīguma termiņš pēc pirmreizējas tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

5.3 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

5.4 Tiešā iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsains I tipa stikla flakons ar hlorbutila gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Iepakojuma lielumi:

Kartona kaste ar vienu 20 ml, 50 ml, 100 ml vai 250 ml flakonu.

Ne visi iepakojuma lielumi var tikt izplatīti.

5.5 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Neizmest veterinārās zāles kanalizācijā vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Visu neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai izmantot nevajadzīgo veterināro zāļu nodošanas shēmas saskaņā ar nacionālajām prasībām un jebkurām valsts atkritumu savākšanas sistēmām, kas piemērojamas attiecīgajām veterinārajām zālēm.

6. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Huvepharma NV

7. TIRDZniecības atļaujas numurs(-i)

V/DCP/22/0048

8. Pirmās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas datums

Pirmās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas datums: 30/11/2022

9. Veterināro zāļu apraksta pēdējās pārskatīšanas datums

12/2023

10. Veterināro zāļu klasifikācija

Recepšu veterinārās zāles.

Sīkāka informācija par šīm veterinārajām zālēm ir pieejama Savienības zāļu datubāzē (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

III PIELIKUMS

MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMS

UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

Kartona kaste (20 ml/ 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Huvecin 100 mg/ml šķīdums injekcijām

2. INFORMĀCIJA PAR AKTĪVAJĀM VIELĀM

Tulatromicīns 100 mg/ml

3. IEPAKOJUMA LIELUMS

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. MĒRĶSUGAS

Liellopi, cūkas un aitas.

5. INDIKĀCIJA(-S)

6. LIETOŠANAS VEIDI

Liellopiem: subkutānai lietošanai.
Cūkām un aitām: intramuskulārai lietošanai.

7. IEROBEŽOJUMU PERIODS

Ierobežojumu periods:
Gaļai un blakusproduktiem:
Liellopiem: 22 dienas.
Cūkām: 13 dienas.
Aitām: 16 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai dzīvniekiem, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.
Nelietot grūsniem dzīvniekiem 2 mēnešus pirms gaidāmajām dzemdībām, ja šo dzīvnieku pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp. {mēnesis/gads}

Derīguma termiņš pēc pirmreizējas tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. VĀRDI “PIRMS LIETOŠANAS IZLASIET LIETOŠANAS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

11. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

12. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

13. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Huvepharma NV

14. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS NUMURI

V/DCP/22/0048

15. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

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

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Huvecin 100 mg/ml šķīdums injekcijām

2. INFORMĀCIJA PAR AKTĪVAJĀM VIELĀM

Tulatromicīns 100 mg/ml

3. MĒRĶSUGAS

Liellopi, cūkas un aitas.

4. LIETOŠANAS VEIDI

Liellopiem: s.c.

Cūkām un aitām: i.m.

5. IEROBEŽOJUMU PERIODS

Ierobežojumu periods:

Gaļai un blakusproduktiem:

Liellopiem: 22 dienas.

Cūkām: 13 dienas.

Aitām: 16 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai dzīvniekiem, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.

Nelietot grūsniem dzīvniekiem 2 mēnešus pirms gaidāmajām dzemdībām, ja šo dzīvnieku pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

6. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp. {mēnesis/gads}

Derīguma termiņš pēc pirmreizējas tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

Pēc pirmreizējās caurduršanas izlietot līdz:

7. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

8. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Huvepharma NV

9. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

1. Veterināro zāļu nosaukums

Huvecin 100 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, cūkām un aitām

2. Sastāvs

Katrs ml satur:

Aktīvā viela:

Tulatromicīns 100 mg

Palīgviela:

Monotiolglicerīns 5 mg

Dzidrs bezkrāsains šķīdums, bez redzamām daļiņām.

3. Mērķsugas

Liellopi, cūkas un aitas.

4. Lietošanas indikācijas

Liellopi

Liellopu respiratoro slimību (LRS) ārstēšanai un metafilaksei, ko ierosina pret tulatromicīnu jutīgas *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* un *Mycoplasma bovis*. Pirms šo veterināro zāļu lietošanas ir jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā.

Govju infekciozā keratītokonjunktivīta (GIK) ārstēšanai, ko ierosina pret tulatromicīnu jutīgas *Moraxella bovis*.

Cūkas

Cūku respiratoro slimību (CRS) ārstēšanai un metafilaksei, ko ierosina pret tulatromicīnu jutīgas *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica*. Pirms šo veterināro zāļu lietošanas ir jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā. Šīs veterinārās zāles lieto tikai tādos gadījumos, ja slimības attīstība cūkām paredzama 2–3 dienu laikā.

Aitas

Infekcioza pododermatīta (nagu puves) ārstēšanai agrīnā stadijā, ko ierosina virulentās *Dichelobacter nodosus*, kuru dēļ ir nepieciešama sistēmiska ārstēšana.

5. Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret makrolīdu grupas antibiotikām vai pret jebkuru no palīgvielām.

6. Īpaši brīdinājumi

Īpaši brīdinājumi:

Veidojas krusteniskā rezistence ar citiem makrolīdiem. Nelietot vienlaikus ar antibakteriāliem līdzekļiem, kuriem ir līdzīgs darbības mehānisms, piemēram, ar citām makrolīdu grupas antibiotikām vai linkozamīdiem.

Aitām:

Nagu puves antibakteriālo ārstēšanas iedarbību var mazināt tādi faktori, kā piemēram, mitra apkārtējā vide, kā arī neatbilstoša dzīvnieku turēšana. Tāpēc nagu puves ārstēšana jāveic vienlaicīgi ar citiem ganāmpulka labturības uzlabošanas pasākumiem, piemēram, nodrošinot sausu apkārtējo vidi.

Uzskata, ka antibiotikas nav piemērotas nevirulentās nagu puves ārstēšanai. Aitām ar smagām klīniskajām pazīmēm vai hronisku nagu puvi tulatromicīns uzrādīja daļēju iedarbību, tāpēc to drīkst lietot tikai nagu puves sākumstadijā.

Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērksugām

Šo veterināro zāļu lietošana jāpamato ar no dzīvnieka izolētu baktēriju jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jābalsta uz vietēja rakstura (reģionālā, novietnes līmenī) epidemioloģisko informāciju par mērķa baktēriju jutību.

Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi. Lietojot veterinārās zāles atšķirīgi no zāļu aprakstā dotajiem norādījumiem, var palielināties baktēriju izplatība, kuras ir rezistentas pret tulatromicīnu, un var pavājināties ārstēšanas efektivitāte ar citiem makrolīdiem, linkozamīdiem un B grupas streptogramīniem iespējamās krusteniskās rezistences dēļ. Ja rodas pastiprināta jutības reakcija, nekavējoties uzsākt atbilstošu ārstēšanu.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem:

Tulatromicīns ir kairinošs acīm. Ja notikusi nejauša saskare ar acīm, nekavējoties skalot tās ar tīru ūdeni.

Tulatromicīns var izraisīt sensibilizāciju saskarē ar ādu, izraisot, piemēram, ādas apsārtumu (eritēmu) un/vai dermatītu. Ja notikusi nejauša zāļu uzšļakstīšanās uz ādas, nekavējoties mazgāt to ar ziepēm un ūdeni.

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

Ja notikusi nejauša pašinjicēšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Ja pēc nejaušas saskares ar zālēm ir aizdomas par pastiprinātu jutības reakciju (ko atpazīst, piemēram, pēc niezes, apgrūtinātas elpošanas, nārenes, sejas pietūkuma, nelabuma, vemšanas), jāpielieto piemērota ārstēšana. Nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Grūsnība un laktācija:

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiņiem netika konstatēta teratogēna, fetotoksiska vai maternotoksiska iedarbība. Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums grūsnības un laktācijas laikā. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav zināma.

Pārdozēšana:

Liellopiem pēc trīskārtīgas, pieckārtīgas un desmitkārtīgas devas ievadīšanas tika novērotas pārejošas pazīmes, kas saistītas ar diskomfortu injekcijas vietā, tostarp nemiers, galvas purināšana, zemes kārpīšana un īslaicīgi samazināta barības uzņemšana. Liellopiem, kuriem ievadīja 5–6 reizes lielāku zāļu devu nekā ieteicams, tika novērota viegla miokarda deģenerācija.

Jauncūkām ar ķermeņa svaru aptuveni 10 kg pēc trīskārtīgas vai pieckārtīgas terapeitiskās devas ievadīšanas tika novērotas pārejošas pazīmes, kas saistītas ar diskomfortu injekcijas vietā, tostarp pārmērīga kviekšana un nemiers. Ja zāles tika injicētas pakāļkājas muskulatūrā, tika novērots arī klibums.

Jēriem (aptuveni 6 nedēļas veciem) pēc trīskārtīgas vai pieckārtīgas ieteicamās devas ievadīšanas tika novērotas pārejošas pazīmes, kas saistītas ar diskomfortu injekcijas vietā, tostarp kāpšanās atpakaļ,

galvas purināšana, injekcijas vietas berzēšana, gulšanās, celšanās un blēšana.

Būtiska nesaderība:

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, nelietot šīs veterinārās zāles maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

7. Blakusparādības

Liellopiem:

Ļoti bieži (>1 dzīvniekam / 10 ārstētajiem dzīvniekiem):	Sāpes injekcijas vietā ¹ Pietūkums injekcijas vietā ¹ Reakcijas injekcijas vietā (piem. pietūkums, tūska, fibroze un asiņošana) ²
--	--

¹pārejošas un var saglabāties līdz 30 dienām.

²atgriezeniskas un saglabājas aptuveni 30 dienas pēc injekcijas

Cūkām:

Ļoti bieži (> 1 dzīvniekam / 10 ārstētajiem dzīvniekiem):	Reakcijas injekcijas vietā (piem. pietūkums, tūska, fibroze un asiņošana) ³
---	--

³atgriezeniskas un saglabājas aptuveni 30 dienas pēc injekcijas

Aitas:

Ļoti bieži (> 1 dzīvniekam / 10 ārstētajiem dzīvniekiem):	Diskomforts (piem. galvas purināšana – uzvedības traucējumi, injekcijas vietas rīvēšana, trauksmainība) ⁴
---	--

⁴šīs pazīmes ir pārejošas un izzūd dažu minūšu laikā.

Ir svarīgi ziņot par blakusparādībām. Tas ļauj pastāvīgi uzraudzīt veterināro zāļu drošumu. Ja novērojat jebkuras blakusparādības, arī tās, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, vai domājat, ka zāles nav iedarbojušās, lūdzu, informējiet savu veterinārārstu. Jūs varat ziņot par jebkurām blakusparādībām arī tirdzniecības atļaujas turētājam vai tirdzniecības atļaujas turētāja vietējam pārstāvim, izmantojot valsts ziņošanas sistēmu. Attiecīgo kontaktinformāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

8. Deva katrai dzīvnieku sugai, lietošanas veids un metode

Liellopiem:

Subkutānai lietošanai.

2,5 mg tulatromicīna/ kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/ 40 kg ķermeņa svara).

Vienreizēja subkutāna injekcija. Liellopu ārstēšanai, kuru ķermeņa svars ir virs 300 kg, zāļu devu sadalīt tā, lai vienā vietā ievadītu ne vairāk kā 7,5 ml.

Cūkām:

Intramuskulārai lietošanai.

2,5 mg tulatromicīna/ kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/ 40 kg ķermeņa svara).

Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla muskulatūrā. Cūku ārstēšanai, kuru ķermeņa svars ir virs 80 kg, zāļu devu sadalīt tā, lai vienā injekcijas vietā ievadītu ne vairāk kā 2 ml.

Aitām:

Intramuskulārai lietošanai.

2,5 mg tulatromicīna/ kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/ 40 kg ķermeņa svara). Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla muskulatūrā.

9. Ieteikumi pareizai lietošanai

Jebkuru respiratoro slimību gadījumā ir ieteicams ārstēt dzīvniekus slimības sākuma stadijās un novērtēt atbildes reakciju uz ārstēšanu 48 stundas pēc injekcijas. Ja respiratoro slimību klīniskās pazīmes saglabājas, pastiprinās vai recidivē, ārstēšana ir jāmaina, lietojot citas antibiotikas, un jāturpina, līdz klīniskās pazīmes izzūd.

Lai nodrošinātu pareizu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk. Aizbāzni var droši caurdurt 15 reizes. Lai novērstu pārmērīgu aizbāžņa caurduršanu, izmantot atbilstošu daudzdevu dozatoru.

10. Ierobežojumu periods

Gaļai un blakusproduktiem:

Liellopiem: 22 dienas.

Cūkām: 13 dienas.

Aitām: 16 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai dzīvniekiem, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.

Nelietot grūsniem dzīvniekiem 2 mēnešus pirms gaidāmajām dzemdībām, ja šo dzīvnieku pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

11. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts marķējumā pēc EXP. Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

Derīguma termiņš pēc pirmreizējas tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

12. Īpaši norādījumi atkritumu iznīcināšanai

Neizmest veterinārās zāles kanalizācijā vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Visu neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai izmantot nevajadzīgo veterināro zāļu nodošanas shēmas saskaņā ar nacionālajām prasībām un jebkurām valsts atkritumu savākšanas sistēmām, kas piemērojamas attiecīgajām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

13. Veterināro zāļu klasifikācija

Recepšu veterinārās zāles.

14. Tirdzniecības atļaujas numuri un iepakojuma lielumi

20 ml, 50 ml, 100 ml un 250 ml bezkrāsaini I tipa stikla flakoni ar hlorbutila gumijas aizbāžņiem, noslēgti ar alumīnija vāciņiem, tiek piegādāti kartona kastēs. Viens flakons kastē.

Ne visi iepakojuma lielumi var tikt izplatīti.

15. Datums, kad lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

12/2023

Sīkāka informācija par šīm veterinārajām zālēm ir pieejama Savienības zāļu datubāzē (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktinformācija:

Tirdzniecības atļaujas turētājs un kontaktinformācija, lai ziņotu par iespējamām blakusparādībām:

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
Beļģija
+32 3 292 83 05 or +32 3 288 18 49
pharmacovigilance@huvepharma.com

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

Biovet JSC
39 Petar Rakov Str
4550 Peshtera
Bulgārija

Vietējie pārstāvji un kontaktinformācija, lai ziņotu par iespējamām blakusparādībām:

OŪ Zoovetvaru
Uusaru 5
Saue 76505
Igaunija
Tel: +372 6 709 006
E-mail: zoovet@zoovet.ee

17. Cita informācija

Tulatromicīns ir pussintētiska makrolīdu grupas antibakteriāla viela, kas tiek iegūta no fermentācijas produkta. No citiem makrolīdiem tulatromicīns atšķiras ar ilgstošu iedarbību, ko daļēji nosaka tā trīs aminogrupas; tāpēc tas tiek klasificēts tramilīdu ķīmiskajā apakšgrupā.

Makrolīdi ir antibiotikas ar bakteriostatisku iedarbību, kas inhibē būtiski nepieciešamo olbaltumvielu biosintēzi, selektīvi saistoties pie baktēriju ribosomu RNS. Tie darbojas, translokācijas procesa laikā veicinot peptidil-tRNS atdalīšanos no ribosomas.

Tulatromicīnam piemīt *in vitro* iedarbība pret *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica* – baktēriju patogēniem, kas visbiežāk ir saistīti ar liellopu un cūku respiratorām slimībām. Konstatēts, ka dažiem *Histophilus somni* un *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolātiem ir nepieciešama palielināta minimālā inhibējošā koncentrācija (MIK). Pierādīta *in vitro* iedarbība pret *Dichelobacter nodosus* (vir)

patogēnajām baktērijām, kuras visbiežāk ir saistītas ar infekciozo pododermatītu (nagu puvi) aitām.

In vitro tulatromicīns ir aktīvs arī pret *Moraxella bovis*, patogēno baktēriju, kas visbiežāk saistīta ar liellopu infekciozo keratokonjunktivītu (LIK).

Klīnisko un laboratorisko standartu institūts (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) ir noteicis tulatromicīna klīniskās robežvērtības pret liellopu respiratoras izcelsmes *M. haemolytica*, *P. multocida* un *H. somni*, kā arī pret cūku respiratoras izcelsmes *P. multocida* un *B. bronchiseptica* kā ≤ 16 µg/ml jutīgu un ≥ 64 µg/ml rezistentu. Cūku respiratoras izcelsmes *A. pleuropneumoniae* jutības robežvērtība ir noteikta kā ≤ 64 µg/ml. CLSI ir publicējis arī tulatromicīna klīniskās robežvērtības saskaņā ar disku difūzijas metodi (CLSI dokuments VET08, 4. izd., 2018). Klīniskās robežvērtības nav noteiktas *H. parasuis*. Ne EUCAST, ne CLSI nav izstrādājusī standartus antibakteriālo līdzekļu testēšanai pret veterinārajām *Mycoplasma* sugām, un līdz ar to nav noteikti interpretējamie kritēriji.

Rezistence pret makrolīdiem var veidoties mutāciju rezultātā gēnos, kuri kodē ribosomu RNS (rRNS) vai dažus ribosomu proteīnus; fermentatīvi modificējot (metilācija) 23S rRNS mērķa vietā, kas parasti izraisa krustenisko rezistenci ar linkozamīdiem un B grupas streptogramīniem (rezistence pret MLS_B); fermentu inaktivācijas rezultātā; vai ar makrolīdu izplūdi. MLS_B rezistence var būt konstitutīva vai inducējama. Rezistence var būt hromosomāla vai plazmīdu kodēta, un, ja tā ir saistīta ar transpozoniem, plazmīdām, integratīviem un konjugatīviem elementiem, tā var būt pārnesama. Turklāt *Mycoplasma* genoma plastisku pastiprina lielu hromosomu fragmentu horizontālā pārnese.

Eksperimentālajos pētījumos konstatēts, ka papildus antibakteriālai iedarbībai, tulatromicīnam piemīt arī imūnmodulējoša un pretiekaisuma darbība. Gan liellopu, gan cūku polimorfonukleārajās šūnās (PMN; neitrofilie leukocīti) tulatromicīns veicina apoptozi (šūnu programmētu bojāeju) un atbrīvošanos no makrofāgu iznīcinātajām šūnām. Tas samazina iekaisumu veicinošo mediatoru leukotriēna B4 un CXCL-8 veidošanos un veicina pretiekaisuma un atveseļošanās lipīda lipoksīna A4 veidošanos.

Liellopiem, ievadot tulatromicīnu vienas subkutānas injekcijas veidā devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara, farmakokinētiskajam profilam bija raksturīga ātra un apjomīga uzsūkšanās, kam sekoja augsta izkliede un lēna eliminācija. Maksimālā koncentrācija (C_{max}) plazmā bija aptuveni 0,5 µg/ml, un tā tika sasniegta aptuveni 30 minūtes pēc zāļu ievadīšanas (T_{max}). Tulatromicīna koncentrācija plaušu homogenātā bija ievērojami augstāka nekā plazmā. Ir pārliecinoši pierādījumi par tulatromicīna būtisku kumulāciju neitrofilajos leukocītos un alveolārajos makrofāgos. Tomēr tulatromicīna koncentrācija infekcijas vietā plaušās *in vivo* nav zināma. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas sekoja lēna sistēmiskās iedarbības samazināšanās, un šķietamais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) plazmā bija 90 stundas. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija zema, aptuveni 40% apmērā. Izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}), kas noteikts pēc intravenozas ievadīšanas, bija 11 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas liellopiem bija aptuveni 90%.

Cūkām, ievadot tulatromicīnu vienas intramuskulāras injekcijas veidā devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara, farmakokinētiskajam profilam bija raksturīga ātra un apjomīga uzsūkšanās, kam sekoja augsta izkliede un lēna eliminācija. Maksimālā koncentrācija (C_{max}) plazmā bija aptuveni 0,6 µg/ml, un tā tika sasniegta aptuveni 30 minūtes pēc zāļu lietošanas (T_{max}). Tulatromicīna koncentrācija plaušu homogenātā bija ievērojami augstāka nekā plazmā. Ir pārliecinoši pierādījumi par tulatromicīna būtisku kumulāciju neitrofilajos leukocītos un alveolārajos makrofāgos. Tomēr tulatromicīna koncentrācija infekcijas vietā plaušās *in vivo* nav zināma. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas sekoja lēna sistēmiskās iedarbības samazināšanās, un šķietamais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) plazmā bija aptuveni 91 stunda. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija zema, aptuveni 40% apmērā. Izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}), kas noteikts pēc intravenozas ievadīšanas, bija 13,2 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc intramuskulāras ievadīšanas cūkām bija aptuveni 88%.

Aitām, ievadot tulatromicīnu vienas intramuskulāras injekcijas veidā devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara, farmakokinētiskie dati liecina, ka maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) bija 1,19 µg/ml, un tā tika sasniegta aptuveni 15 minūšu laikā (T_{max}) pēc zāļu ievadīšanas, un eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 69,7 stundas.

Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija aptuveni 60-75% apmērā. Izklīdes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}) pēc intravenozas ievadīšanas bija 31,7 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc intramuskulāras ievadīšanas aitām bija 100%.