

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 100 mg

Substancje pomocnicze:

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

Przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór, wolny od widocznych cząstek.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnię i owce.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Bydło:

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

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

Świnie:

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

Owce:

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

3.3 Przeciwwskazania

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

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Występuje oporność krzyżowa pomiędzy tulatromycyną i innymi makrolidami. Nie podawać jednocześnie z innymi antybiotykami o podobnym mechanizmie działania, takimi jak makrolidy lub linkozamidy.

Owce:

Skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego zanokcicy może być ograniczana przez inne czynniki, takie jak wilgotne środowisko, jak również niewłaściwy sposób zarządzania fermą. Dlatego też leczenie zanokcicy powinno być podejmowane wraz z innymi mechanizmami zarządzania fermą, np. zapewnieniem suchego środowiska.

Leczenie antybiotykami w łagodnej postaci zanokcicy nie jest uznawane za odpowiednie. Tulatromycyna wykazuje ograniczoną skuteczność u owiec z ciężkimi objawami klinicznymi lub przewlekłą postacią zanokcicy, dlatego też powinna być ona podawana tylko w początkowym stadium rozwoju choroby.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Produkt powinien być stosowany w oparciu o identyfikację i badanie lekowrażliwości docelowego gatunku patogenu(-ów). Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno być prowadzone w oparciu o dane epidemiologiczne i wiedzę na temat wrażliwości docelowych patogenów na poziomie gospodarstwa lub na poziomie lokalnym i (lub) regionalnym.

Stosowanie produktu powinno być zgodne z oficjalnymi, krajowymi i regionalnymi wytycznymi dotyczącymi prowadzenia terapii antybiotykowej.

W leczeniu pierwszego rzutu należy zastosować antybiotyk o niższym ryzyku selekcji oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe (niższa kategoria AMEG), jeśli badanie wrażliwości wskazuje na prawdopodobną skuteczność takiego podejścia.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Tulatromycyna jest drażniąca dla oczu. Jeżeli produkt przypadkowo dostanie się do oka, należy natychmiast przemyć je czystą wodą.

Tulatromycyna może powodować reakcję uczuleniową przy kontakcie ze skórą, wywołując np. zaczerwienienie skóry (rumień) i (lub) zapalenie skóry. Po przypadkowym kontakcie ze skórą, należy natychmiast przemyć to miejsce wodą z mydłem.

Po zastosowaniu umyć ręce.

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

W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji nadwrażliwości po przypadkowym narażeniu (rozpoznanej na podstawie np. swędzenia, trudności z oddychaniem, pokrzywki, obrzęku twarzy, nudności, wymiotów) należy zastosować odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Ból ¹ , opuchlizna ¹ , odczyn ¹ , obrzęk ¹ , zwłóknienie ¹ , krwotok ¹ w miejscu iniekcji
---	---

Świnie:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Odczyn ¹ , obrzęk ¹ , zwłóknienie ¹ , krwotok ¹ w miejscu iniekcji
---	--

Owce:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Niepokój (potrząsanie głową, pocieranie miejsca iniekcji, cofanie się) ²
---	---

¹ Może utrzymywać się przez około 30 dni po podaniu.

² Objawy te ustępują w ciągu kilku minut.

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

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu. Badania laboratoryjne przeprowadzone na szczurach i królikach nie dostarczyły żadnych dowodów działania teratogennego bądź toksycznego dla płodu i samicy.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nieznane

3.9 Droga podania i dawkowanie

Bydło:

Podanie podskórne.

Pojedyncza iniekcja podskórna w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg m.c. (co odpowiada 1 ml/40 kg m.c.). W leczeniu bydła o masie ciała przekraczającej 300 kg, podawaną dawkę należy podzielić tak, aby nie wstrzykiwać w jedno miejsce więcej niż 7,5 ml produktu.

Świnie:

Podanie domięśniowe.

Pojedyncza iniekcja domięśniowa w szyję, w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg m.c. (co odpowiada 1 ml/40 kg m.c.).

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

Podczas leczenia chorób układu oddechowego zaleca się leczenie zwierząt we wczesnych stadiach choroby i ocenę skutków leczenia w ciągu 48 godzin po podaniu. Jeżeli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się, uległy zaostrzeniu lub doszło do nawrotu choroby, należy zmienić terapię wprowadzając inny antybiotyk, który powinien być stosowany do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

Owce:

Podanie domięśniowe.

Pojedyncza iniekcja domięśniowa w szyję, w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg m. c. (co odpowiada 1 ml/40 kg m.c.).

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia. Korek nie może być przekłuwany więcej niż 30 razy.

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

U bydła przy podaniu dawki trzy-, pięć- i dziesięć razy przekraczającej dawkę zalecaną pojawiły się przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, obserwowano ponadto niepokój, potrząsanie głową, grzebanie w ziemi oraz krótkotrwałe zmniejszenie pobierania pokarmu. U bydła otrzymującego dawkę pięć- do sześć razy wyższą niż zalecana, stwierdzono łagodne zwrodnienie mięśnia sercowego.

U młodych świń o masie ciała około 10 kg, którym podawano produkt w dawce trzy- lub pięć razy przewyższającej dawkę terapeutyczną stwierdzono przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji oraz nadmierną wokalizację i niepokój. Gdy produkt podawano w mięśnie kończyny miednicznej obserwowano kulawiznę.

U jagniąt (w wieku około 6 tygodni), po podaniu dawek trzy- i pięć razy większych niż rekomendowana obserwowano przejściowe objawy dyskomfortu w miejscu iniekcji, włączając chodzenie do tyłu, potrząsanie głową, pocieranie miejsca wstrzyknięcia, kładzenie się i wstawanie, beczenie.

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

3.12 Okresy karencji

Bydło (tkanki jadalne): 22 dni.

Świnie (tkanki jadalne): 13 dni.

Owce (tkanki jadalne): 16 dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować u samic ciężarnych produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi na 2 miesiące przed spodziewanym porodem.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QJ01FA94

4.2 Dane farmakodynamiczne

Tulatromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, który otrzymywany jest z produktu fermentacji. Różni się od wielu innych makrolidów wydłużonym czasem działania, co jest

częściowo spowodowane obecnością trzech grup aminowych, dzięki którym została ona zaliczona do chemicznej podklasy trójamilidów (ang. triamilide).

Makrolidy są antybiotykami o działaniu bakteriostatycznym i hamują biosyntezę niezbędnych białek ze względu na ich selektywne wiązanie z rybosomalnym RNA bakterii. Ich działanie polega na nasileniu odłączania peptydylo-tRNA od rybosomów podczas procesu translacji.

Tulatromycyna *in vitro* wykazuje aktywność przeciw *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis* oraz *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, czyli patogenom bakteryjnym będącym najczęstszą przyczyną chorób układu oddechowego u bydła oraz świń. W przypadku niektórych izolatów *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae* stwierdzono zwiększone wartości MIC. *In vitro* wykazano aktywność przeciw *Dichelobacter nodosus* (wir.), bakteryjny patogen najczęściej wywołujący zakaźne pododermatitis (zanokcicę) u owiec.

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

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI) ustalił kliniczne wartości graniczne wrażliwości dla tulatromycyny przeciw *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni* pochodzącym z układu oddechowego bydła oraz *P. multocida* i *B. bronchiseptica* pochodzącym z układu oddechowego świń jako $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ wrażliwe i $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ odporne. Dla *A. pleuropneumoniae* pochodzących z układu oddechowego świń wartość graniczna wrażliwości jest ustalona jako $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI opublikował również wartości graniczne dla tulatromycyny na podstawie metody dyfuzyjno-krażkowej (CLSI VET01S ED6:2023). Nie są dostępne kliniczne wartości graniczne dla *H. parasuis*. Ani EUCAST, ani CLSI nie opracowało standardowych metod badania leków przeciwbakteryjnych przeciw weterynaryjnym gatunkom *Mycoplasma* i dlatego nie ustalono kryteriów interpretacji.

Oporność na makrolidy może rozwinąć się w wyniku mutacji genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA) lub niektóre białka rybosomalne; na skutek enzymatycznej modyfikacji (metylacji) miejsca docelowego w 23S rRNA, co powoduje także wzrost oporności krzyżowej na linkozamidy oraz streptograminy z grupy B (oporność MLS_B); na skutek inaktywacji enzymatycznej lub wpływu makrolidów. Oporność MLS_B może być typu konstytutywnego lub indukcyjnego. Oporność może być chromosomowa lub kodowana plazmidem i może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeżeli związana jest z transpozonami, plazmidami, elementami skalającymi i sprzęgającymi. Dodatkowo, plastyczność genomowa *Mycoplasma* jest zwiększana przez transfer horyzontalny dużych fragmentów chromosomalnych.

Poza właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi, w badaniach doświadczalnych wykazano, że tulatromycyna ma działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. Zarówno w bydłowych, jak i świńskich komórkach polimorfojądrowych (PMN; neutrofilach) tulatromycyna doprowadza do apoptozy (zaprogramowana śmierć komórki) i uprzątnięcia martwych komórek przez makrofagi. Obniża produkcję mediatorów prozapalnych - leukotrienów B4 i CXCL-8 oraz indukuje produkcję przeciwzapalnych i ułatwiających rozpuszczanie lipidów – lipoksyn A4.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Farmakokinetykę tulatromycyny u bydła po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. charakteryzowało szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,5 $\mu\text{g/ml}$ i osiągnięte było w około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż w osoczu, co wyraźnie potwierdza odkładanie się znacznych ilości tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednak stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu dochodziło do jego powolnego spadku, a biologiczny okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 90 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie i wynosiło około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarym

(V_{ss}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 11 l/kg. Biodostępność tulatromycyny u bydła po podaniu podskórnym wynosiła około 90%.

Farmakokinetykę tulatromycyny u świń po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. również charakteryzowało szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,6 µg/ml i osiągane było w około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż stężenia osiągane w osoczu, co wyraźnie potwierdza gromadzenie się znacznych ilości tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednak stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu dochodziło do jego powolnego spadku, a biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) w osoczu wynosił 91 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie i wynosiło około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 13,2 l/kg. Biodostępność tulatromycyny u świń po podaniu domięśniowym wynosiła około 88%.

U owiec tulatromycyna, po podaniu pojedynczej, domięśniowej dawki 2,5 mg/kg m.c. osiąga najwyższe stężenie w osoczu (C_{max}) na poziomie 1,19 µg/ml po około 15 minutach (T_{max}), a okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi 69,7 godziny. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 60-75%. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 31,7 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu domięśniowej u owiec wynosi 100%.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

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

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania weterynaryjnego produktu leczniczego.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolka z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu II z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem.

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające jedną fiolkę o pojemności 100 ml.

Pudełko tekturowe zawierające jedną fiolkę o pojemności 250 ml.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

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

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego

zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CENAVISA S.L.

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

Pozwolenie nr:

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

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