[Version 9,03/2022] corr. 11/2022

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Huvexxin 25 mg/ml soluzione iniettabile per suini

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

Sostanza attiva:

Tulatromicina 25 mg

Eccipienti:

Composizione qualitativa degli eccipienti e di altri costituenti	Composizione quantitativa se essenziale per la corretta somministrazione del medicinale veterinario
Monotiglicerolo	5 mg
Glicole propilenico	
Acido citrico	
Acido cloridrico	
Sodio idrossido (correttore pH)	
Acqua per preparazioni iniettabili	

Soluzione limpida incolore, priva di particelle visibili.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

3.1 Specie di destinazione

Suino.

3.2 Indicazioni per l'uso per ciascuna, specie di destinazione

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino (SRD) associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* sensibili alla tulatromicina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima dell'uso del medicinale veterinario. Il medicinale veterinario deve essere utilizzato solo se nei suini si prevede lo sviluppo della malattia entro 2-3 giorni.

3.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o ad uno degli eccipienti

3.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Nessuna.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

Si verifica resistenza crociata con altri macrolidi. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con una modalità d'azione simile come altri macrolidi o lincosamidi.

L'uso del medicinale veterinario deve essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, la terapia deve basarsi su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di azienda agricola) sulla suscettibilità dei batteri bersaglio. Devono essere prese in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali quando si utilizza il medicinale veterinario. L'uso del medicinale veterinario in deroga alle istruzioni fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla tulatromicina e può ridurre l'efficacia del trattamento con altri macrolidi, lincosamidi e streptogramine del gruppo B, causa del potenziale di resistenza crociata.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità, somministrare un trattamento adeguato il più presto possibile.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

La tulatromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

La tulatromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la pelle, comportando, ad esempio, arrossamento della pelle (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di un'esposizione accidentale (riconosciuta, ad esempio, da prurito, difficoltà respiratoria, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento adeguato. Rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Precauzioni speciali per la tutela dell'ambiente:

Non pertinente.

3.6 Eventi avversi

Suino:

Frequenza indeterminata (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)	Reazioni al sito di inoculo (incluse manifestazioni di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) ¹
--	---

¹tutte reversibili e presenti per circa 30 giorni dopo l'iniezione.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un medicinale veterinario. Le segnalazioni devono essere inviate, preferibilmente tramite un medico veterinario, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o al suo rappresentante locale o all'autorità nazionale competente mediante il sistema nazionale di segnalazione. Vedere il foglietto illustrativo per i rispettivi recapiti.

3.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Gravidanza e allattamento:

Gli studi di laboratorio sui ratti e sui conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici. La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del beneficio/ rischio del medico veterinario responsabile.

3.8 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione

Nessuna nota.

3.9 Via di somministrazione e posologia

Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina/ kg di peso corporeo (pari a 1 ml/10 kg di peso corporeo) nel collo.

Per il trattamento di suini di oltre 40 kg di peso corporeo, suddividere la dose in modo da non superare i 4 ml in un punto di inoculo.

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento deve essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, e continuata fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Per assicurare un dosaggio corretto il peso corporeo deve essere determinato il più accuratamente possibile per evitare il sottodosaggio. Il tappo può essere perforato in sicurezza fino a 15 volte. Per evitare l'eccessiva brocciatura del tappo, è opportuno utilizzare un idoneo dispositivo multidose.

3.10 Sintomi di sovradosaggio (e, se pertinente, procedure d'emergenza e antidoti)

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori come fastidio al sito di inoculo, eccessiva vocalizzazione ed irrequietezza. È stata osservata anche zoppia nella zampa posteriore se utilizzata come sito di iniezione.

3.11 Restrizioni speciali per l'uso e condizioni speciali per l'impiego, comprese le restrizioni sull'uso degli antimicrobici e dei medicinali veterinari antiparassitari allo scopo di limitare il rischio di sviluppo di resistenza

Non pertinente.

3.12 Tempi di attesa

Carni e frattaglie: 13 giorni.

4. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

4.1 Codice ATCvet:

QJ01FA94.

4.2 Farmacodinamica

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata d'azione, dovuta, in parte, alla presenza dei suoi tre gruppi aminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. Agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina possiede *in vitro* attività contro *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*, i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del suino.

Sono stati rilevati aumentati valori della Minima Concentrazione Inibente (MIC) in alcuni isolati di

Actinobacillus pleuropneumoniae.

Il Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, come $\leq 16 \mu\text{g} / \text{ml}$ sensibile e resistente $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a $\leq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$.

CLSI ha anche pubblicato breakpoint clinici per la tulatromicina basati sul metodo di diffusione in agar (documento CLSI VET08, 4a ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare agenti antibatterici contro specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere costitutiva o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile se associata con i transposoni, plasmidi, elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e anti-infiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofili), la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e anti-infiammatorio lipoxin A4.

4.3 Farmacocinetica

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso corporeo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una forte evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco è seguita una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell'88%.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Incompatibilità principali

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

5.2 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni.
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

5.3 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

5.4 Natura e composizione del confezionamento primario

Flacone in vetro incolore tipo I con tappo in gomma clorobutilica e ghiera in alluminio.

Confezioni:

Scatola di cartone contenente un flacone da 50 ml, 100 ml, o 250 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5.5 Precauzioni speciali per lo smaltimento del medicinale veterinario inutilizzato e dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali.

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato.

6. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Huvepharma NV

7. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Scatola di cartone contenente un flacone da 100 ml A.I.C. 105648012

Scatola di cartone contenente un flacone da 250 ml A.I.C. 105648024

8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01/09/2023

9. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

01/2024

10. CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medico-veterinaria non ripetibile.

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it>).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone (100 ml / 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Huvexxin 25 mg/ml soluzione iniettabile

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 25 mg/ml

3. CONFEZIONI

100 ml
250 ml

4. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suino

5. INDICAZIONI**6. VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso intramuscolare.

7. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carni e frattaglie: 13giorni.

8. DATA DI SCADENZA

Exp. {mm/aaaa}
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. LA SCRITTA "PRIMA DELL'USO LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO"**

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

11. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

12. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

13. NOME DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Huvepharma NV

14. NUMERI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Scatola di cartone contenente un flacone da 100 ml A.I.C. 105648012

Scatola di cartone contenente un flacone da 250 ml A.I.C. 105648024

15. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**Flacone (100 ml / 250 ml)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Huvexxin 25 mg/ml soluzione iniettabile

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 25 mg/ml

3. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suino

4. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

5. TEMPI DI ATTESATempo di attesa:
Carni e frattaglie: 13 giorni.**6. DATA DI SCADENZA**

Exp. {mm/aaaa}

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

Una volta aperto usare entro il 7. **PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****8. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Huvepharma NV

9. NUMERO DEL LOTTO

Lot {numero}

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

1. Denominazione del medicinale veterinario

Huvexxin 25 mg/ml soluzione iniettabile per suini

2. Composizione

Ogni ml contiene:

Sostanza attiva:

Tulatromicina 25 mg

Eccipienti:

Monotio glicerolo 5 mg

Soluzione limpida incolore, priva di particelle visibili.

3. Specie di destinazione

Suino.

4. Indicazioni per l'uso

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino (SRD) associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* sensibili alla tulatromicina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima dell'uso del medicinale veterinario. Il medicinale veterinario deve essere utilizzato solo se nei suini si prevede lo sviluppo della malattia entro 2-3 giorni.

5. Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o ad uno degli eccipienti.

6. Avvertenze speciali

Avvertenze speciali:

Si verifica resistenza crociata con altri macrolidi. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con una modalità d'azione simile come altri macrolidi o lincosamidi.

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

L'uso del medicinale veterinario deve essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, la terapia deve basarsi su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di azienda agricola) sulla suscettibilità dei batteri bersaglio. Devono essere prese in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali quando si utilizza il medicinale veterinario. L'uso del medicinale veterinario in deroga alle istruzioni fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla tulatromicina e può ridurre l'efficacia del trattamento con altri macrolidi, lincosamidi e streptogramine del gruppo B, causa del potenziale di resistenza crociata.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità, somministrare un trattamento adeguato il più presto possibile.

Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

La tulatromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

La tulatromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la pelle, comportando, ad esempio, arrossamento della pelle (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di un'esposizione accidentale (riconosciuta, ad esempio, da prurito, difficoltà respiratoria, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento adeguato. Rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Gravidanza e allattamento:

Gli studi di laboratorio sui ratti e sui conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici. La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del beneficio/ rischio del medico veterinario responsabile.

Interazione con altri medicinali veterinari e altre forme di interazione:

Nessuna nota

Sovradosaggio:

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori come fastidio al sito di inoculo, eccessiva vocalizzazione ed irrequietezza. È stata osservata anche zoppia nella zampa posteriore se utilizzata come sito di inoculo.

Incompatibilità principali:

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

7. Eventi avversi

Suino:

Frequenza indeterminata (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)	Reazioni al sito di inoculo (incluse manifestazioni di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) ¹
--	---

¹tutte reversibili e presenti per circa 30 giorni dopo la somministrazione.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un prodotto. Se dovessero manifestarsi effetti indesiderati, compresi quelli non menzionati in questo foglietto illustrativo, o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne in primo luogo il medico veterinario. È inoltre possibile segnalare eventuali eventi avversi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizzando i recapiti riportati alla fine di questo foglietto o tramite il sistema nazionale di segnalazione:

<https://www.salute.gov.it/farmacovigilanzaveterinaria>

8. Posologia per ciascuna specie, via(e) e modalità di somministrazione

Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina/kg di peso corporeo (pari a 1 ml/10 kg di peso corporeo) nel collo.

Per il trattamento di suini di oltre 40 kg di peso corporeo, suddividere la dose in modo da non superare i 4 ml in un sito di inoculo.

9. Raccomandazioni per una corretta somministrazione

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento deve essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, e continuato fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Per assicurare un dosaggio corretto il peso corporeo deve essere determinato il più accuratamente possibile per evitare il sottodosaggio. Il tappo può essere perforato in sicurezza fino a 15 volte. Per evitare l'eccessiva broccatura del tappo, utilizzare un idoneo dispositivo multidose.

10. Tempi di attesa

Carni e frattaglie: 13 giorni.

11. Precauzioni speciali per la conservazione

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore primario: 28 giorni.

12. Precauzioni speciali per lo smaltimento

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato. Queste misure servono a salvaguardare l'ambiente.

13. Classificazione dei medicinali veterinari

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medico-veterinaria non ripetibile.

14. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio e confezioni

Flacone in vetro incolore tipo I da 50 ml, 100 ml o 250 ml sigillato con tappo in gommaclorobutilica e ghiera in alluminio confezionato in una scatola di cartone. Un flacone per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

15. Data dell'ultima revisione del foglietto illustrativo

01/2024

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it>).

16. Recapiti

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e recapiti per la segnalazione di sospette reazioni avverse:

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

Fabbricante responsabile del rilascio dei lotti:

Biovet JSC
39 Petar Rakov Str
4550 Peshtera
Bulgaria

17. Altre informazioni

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata d'azione, dovuta, in parte, alla presenza dei suoi tre gruppi aminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. Agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina possiede *in vitro* attività contro *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*, i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del suino.

Sono stati rilevati aumentati valori della Minima Concentrazione Inibente (MIC) in alcuni isolati di *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Il Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, come $\leq 16 \mu\text{g} / \text{ml}$ sensibile e resistente $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a $\leq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$.

CLSI ha anche pubblicato breakpoint clinici per la tulatromicina basati sul metodo di diffusione in agar (documento CLSI VET08, 4a ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare agenti antibatterici contro specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere costitutiva o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile se associata con i transposoni, plasmidi, elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e anti-infiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofilo), la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e anti-infiammatorio lipoxin A4.

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso corporeo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 µg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una forte evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofilo e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco è seguita una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell'88%.

[Version 9,03/2022] corr. 11/2022

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Huvexxin 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

Sostanza attiva:

Tulatromicina 100 mg

Eccipienti:

Composizione qualitativa degli eccipienti e di altri costituenti	Composizione quantitativa se essenziale per la corretta somministrazione del medicinale veterinario
Monotio glicerolo	5 mg
Glicole propilenico	
Acido citrico	
Acido cloridrico	
Sodio idrossido (correttore pH)	
Acqua per preparazioni iniettabili	

Soluzione limpida incolore, priva di particelle visibili.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

3.1 Specie di destinazione

Bovino, suino e ovino.

4.2 Indicazioni per l'uso per ciascuna specie di destinazione

Bovino

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del bovino (BRD) associata a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* sensibili alla tulatromicina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima dell'uso del medicinale veterinario. Trattamento della cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK) associata a *Moraxella bovis* sensibile alla tulatromicina.

Suino

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino (SRD) associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* sensibili alla tulatromicina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima dell'uso del medicinale veterinario. Il medicinale deve essere utilizzato solo se nei suini si prevede lo sviluppo della malattia entro 2-3 giorni.

Ovino

Trattamento delle prime fasi di pododermatite infettiva (pedaina) associata ad un ceppo virulento di *Dichelobacter nodosus* che richieda un trattamento sistemico.

3.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o ad uno degli eccipienti.

3.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Si verifica resistenza crociata con altri macrolidi. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con una modalità d'azione simile come altri macrolidi o lincosamidi.

Ovino:

L'efficacia del trattamento antimicrobico della pedaina potrebbe essere ridotta da altri fattori, come le condizioni ambientali umide, nonché una gestione inadeguata dell'allevamento. Il trattamento della pedaina deve pertanto essere intrapreso insieme ad altri strumenti di gestione del gregge, ad esempio fornendo un ambiente asciutto.

Il trattamento antibiotico della pedaina benigna non si ritiene opportuno. Tulatromicina ha mostrato un'efficacia limitata negli ovini con segni clinici gravi o pedaina cronica, e pertanto deve essere somministrato solo in una fase iniziale della pedaina.

3.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

L'uso del medicinale veterinario deve essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, la terapia deve basarsi su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di azienda agricola) sulla suscettibilità dei batteri bersaglio. Devono essere prese in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali quando si utilizza il medicinale veterinario. L'uso del medicinale veterinario in deroga alle istruzioni fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla tulatromicina e può ridurre l'efficacia del trattamento con altri macrolidi, lincosamidi e streptogramine del gruppo B, causa del potenziale di resistenza crociata.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità, somministrare un trattamento adeguato il più presto possibile.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

La tulatromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

La tulatromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la pelle, comportando, ad esempio, arrossamento della pelle (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di un'esposizione accidentale (riconosciuta, ad esempio, da prurito, difficoltà respiratoria, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento adeguato. Rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Precauzioni speciali per la tutela dell'ambiente:

Non pertinente.

3.6 Eventi avversi

Bovino:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):	Dolore al sito di inoculo ¹ Gonfiore nel sito di inoculo ¹ Reazioni al punto di inoculo (incluse manifestazioni di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) ²
--	---

¹transitorio e può persistere fino a 30 giorni

²reversibile e presente per circa 30 giorni dopo l'inoculo.

Suino:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):	Reazioni al punto di inoculo (incluse manifestazioni di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) ³
--	--

³reversibile e presente per circa 30 giorni dopo l'inoculo.

Ovino:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):	Segni di disagio (scuotimento della testa, disturbo comportamentale, sfregamento del punto di inoculo) ⁴
--	---

⁴ Questi segni si risolvono nel giro di pochi minuti.

3.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Gravidanza e allattamento:

Gli studi di laboratorio sui ratti e sui conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici. La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto beneficio/rischio del medico veterinario responsabile.

3.8 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nessuna nota.

3.9 Via di somministrazione e posologia

Bovino

Uso sottocutaneo.

Una singola somministrazione sottocutanea di 2,5 mg di tulatromicina/kg di peso corporeo (pari a 1 ml/40 kg di peso corporeo). Per il trattamento di bovini di oltre 300 kg di peso corporeo, suddividere la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 7,5 ml in un sito di inoculo.

Suino

Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina/kg di peso corporeo (pari a 1 ml/40 kg di peso corporeo) nel collo.

Per il trattamento di suini di oltre 80 kg di peso corporeo, ripartire la dose in modo da non superare i 2 ml al sito di inoculo.

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento deve essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico e continuato fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Ovino

Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina/ kg di peso corporeo (pari a 1 ml/40 kg di peso corporeo) nel collo.

Per assicurare un dosaggio corretto il peso corporeo deve essere determinato il più accuratamente possibile per evitare il sottodosaggio. Il tappo può essere perforato in sicurezza fino a 15 volte. Per evitare eccessive perforazioni del tappo, è opportuno utilizzare un idoneo dispositivo multidose.

3.10 Sintomi di sovradosaggio (e, se pertinente, procedure d'emergenza e antidoti)

Nel bovino, al dosaggio di tre, cinque o dieci volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori come dolore al sito di inoculo, irrequietezza, scuotimento della testa, movimenti ripetuti dei piedi sul terreno e transitoria inappetenza. Una leggera degenerazione miocardica è stata osservata nei bovini che hanno ricevuto una dose cinque o sei volte superiore alla dose raccomandata.

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori come fastidio al sito di inoculo, eccessiva vocalizzazione ed irrequietezza. È stata osservata anche zoppia nella zampa posteriore se utilizzata come sito di iniezione.

Negli agnelli (di circa 6 settimane di età), al dosaggio di tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori come dolore al sito di inoculo, indietreggiamento, scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, sdraiarsi ed alzarsi, belare.

3.11 Restrizioni speciali per l'uso e condizioni speciali per l'impiego, comprese le restrizioni sull'uso degli antimicrobici e dei medicinali veterinari antiparassitari allo scopo di limitare il rischio di sviluppo di resistenza

Non pertinente.

3.12 Tempi di attesa

Carni e frattaglie:
Bovino: 22 giorni.
Suino: 13 giorni.
Ovino: 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista per il parto.

4. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

4.1 Codice ATCvet:

QJ01FA94.

4.1 Farmacodinamica

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza dei suoi tre gruppi aminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. Agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina possiede *in vitro* attività contro *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, nonché contro *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*,

rispettivamente i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del bovino e del suino. È stato evidenziato un aumento dei valori della concentrazione minima inibente (MIC) per alcuni isolati di *Histophilus somni* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*. È stata dimostrata *in vitro* l'attività contro *Dichelobacter nodosus* (*vir*), il batterio patogeno più comunemente associato con la pododermatite infettiva negli ovini (pedaina).

La tulatromicina possiede inoltre un'attività *in vitro* nei confronti di *Moraxella bovis*, il batterio patogeno più comunemente associato con la cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK).

Il Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI, ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* di origine respiratoria bovina e *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, come $\leq 16 \mu\text{g} / \text{ml}$ sensibile e resistente $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a $\leq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$.

CLSI ha anche pubblicato breakpoint clinici per la tulatromicina basati sul metodo di diffusione in agar (documento CLSI VET08, 4a ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare agenti antibatterici contro specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere costitutiva o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile se associata con i transposoni, plasmidi, elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e anti-infiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofilo) sia di bovini che di suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e anti-infiammatorio lipoxin A4.

4.2 Farmacocinetica

Nel bovino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via sottocutanea in dose unica di 2,5 mg/kg di peso corporeo è caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una forte evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofilo e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco è seguita una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 90 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 11 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione sottocutanea nel bovino è risultata circa del 90%.

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso corporeo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una forte evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofilo e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco è seguita una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il

legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell'88%.

Negli ovini, il profilo farmacocinetico della tulatromicina, somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso corporeo, ha raggiunto una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di 1,19 µg/ml in circa 15 minuti dopo la somministrazione (T_{max}) e una emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 69,7 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è circa 60-75%. Dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) è risultato pari a 31,7 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare negli ovini è risultata del 100%.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Incompatibilità principali

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

5.2 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

5.3 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

5.4 Natura e composizione del confezionamento primario

Flacone in vetro incolore tipo I con tappo in gomma clorobutilica e ghiera in alluminio.

Confezioni:

Scatola di cartone contenente un flacone da 20 ml, 50 ml, 100 ml, o 250 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5.5 Precauzioni speciali per lo smaltimento del medicinale veterinario inutilizzato e dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali.

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato.

6. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Huvepharma NV

7. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Scatola di cartone contenente un flacone da 100 ml A.I.C. 105648036

Scatola di cartone contenente un flacone da 250 ml A.I.C. 105648048

8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01/09/2023

9. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

01/2024

10. CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medico-veterinaria non ripetibile.

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it>).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone (100 ml / 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Huvexxin 100 mg/ml soluzione iniettabile

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 100 mg/ml

3. CONFEZIONI

100 ml

250 ml

4. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovino, suino e ovino.

5. INDICAZIONI**6. VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Bovino: Uso sottocutaneo.
Suino e Ovino: Uso intramuscolare.

7. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carni e frattaglie:
Bovino: 22 giorni.
Suino: 13giorni.
Ovino: 16 giorni.

Usò non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista per il parto.

8. DATA DI SCADENZA

Exp. {mm/aaaa}
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. LA SCRITTA "PRIMA DELL'USO LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO"**

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

11. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”

Solo per uso veterinario.

12. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

13. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Huvepharma NV

14. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Scatola di cartone contenente un flacone da 100 ml A.I.C. 105648036

Scatola di cartone contenente un flacone da 250 ml A.I.C. 105648048

15. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**Flacone (100 ml / 250 ml)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Huvexxin 100 mg/ml soluzione iniettabile

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 100 mg/ml

3. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovino, suino e ovino

4. VIE DI SOMMINISTRAZIONEBovino: SC
Suino e Ovino: IM.**5. TEMPI DI ATTESA**Tempo di attesa:
Carni e frattaglie:
Bovino: 22 giorni.
Suino: 13 giorni.
Ovino: 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista per il parto.

6. DATA DI SCADENZAExp. {mm/aaaa}
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.
Una volta aperto usare entro il**7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****8. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Huvepharma NV

9. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

1. Denominazione del medicinale veterinario

Huvexxin 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini

2. Composizione

Ogni ml contiene:

Sostanza attiva:

Tulatromicina 100 mg

Eccipiente:

Monotio glicerolo 5 mg

Soluzione limpida incolore, priva di particelle visibili.

3. Specie di destinazione

Bovino, suino e ovino.

4. Indicazioni per l'uso

Bovino

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del bovino (BRD) associata a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* sensibili alla tulatromicina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima dell'uso del medicinale veterinario. Trattamento della cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK) associata a *Moraxella bovis* sensibile alla tulatromicina.

Suino

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino (SRD) associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* sensibili alla tulatromicina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima dell'uso del medicinale veterinario. Il medicinale dovrebbe essere utilizzato solo se nei suini si prevede lo sviluppo della malattia entro 2-3 giorni.

Ovino

Trattamento delle prime fasi di pododermatite infettiva (pedaina) associata ad un ceppo virulento di *Dichelobacter nodosus* che richieda un trattamento sistemico.

5. Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o ad uno degli eccipienti.

6. Avvertenze speciali

Avvertenze speciali:

Si verifica resistenza crociata con altri macrolidi. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con una modalità d'azione simile come altri macrolidi o lincosamidi.

Ovino:

L'efficacia del trattamento antimicrobico nei casi di pedaina potrebbe essere ridotta da altri fattori, come le condizioni ambientali umide e la gestione inappropriata dell'azienda agricola. Il trattamento della pedaina dovrebbe quindi essere intrapreso insieme ad altri strumenti di gestione del gregge, ad esempio fornendo un ambiente asciutto.

Il trattamento antibiotico della pedaina benigna non è considerato appropriato. La tultromicina ha mostrato un'efficacia limitata nelle pecore con segni clinici gravi o pedaina cronica e pertanto deve essere somministrata solo in una fase precoce della pedaina.

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

L'uso del medicinale veterinario deve essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, la terapia deve basarsi su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di azienda agricola) sulla suscettibilità dei batteri bersaglio.

Devono essere prese in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali quando si utilizza il medicinale veterinario. L'uso del medicinale veterinario in deroga alle istruzioni fornite nel foglietto illustrativo può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla tultromicina e può ridurre l'efficacia del trattamento con altri macrolidi, lincosamidi e streptogramine del gruppo B, a causa del potenziale di resistenza crociata.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità, somministrare un trattamento adeguato il più presto possibile.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

La tultromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

La tultromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la pelle, comportando, ad esempio, arrossamento della pelle (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di un'esposizione accidentale (riconosciuta, ad esempio, da prurito, difficoltà respiratoria, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento adeguato. Rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Gravidanza e allattamento:

Gli studi di laboratorio sui ratti e sui conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici. La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto beneficio/rischio del medico veterinario responsabile.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

Nessuna nota.

Sovradosaggio:

Nel bovino, al dosaggio di tre, cinque o dieci volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori come dolore al punto di inoculo, irrequietezza, scuotimento della testa, movimenti ripetuti dei piedi sul terreno e transitoria inappetenza. Una leggera degenerazione miocardica è stata osservata nei bovini che hanno ricevuto una dose cinque o sei volte superiore alla dose raccomandata.

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori come dolore al punto di inoculo, eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. È stata osservata anche zoppia nella zampa posteriore se utilizzata come sito di iniezione.

Negli agnelli (di circa 6 settimane di età), al dosaggio di tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori come dolore al punto di inoculo, indietreggiamento, scuotimento della testa sfregamento del punto di inoculo, sdraiarsi ed alzarsi, belare.

Incompatibilità principali:

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

7. Eventi avversi

Bovino:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):	Dolore al sito di inoculo ¹ Gonfiore nel sito di inoculo ¹ Reazioni al punto di inoculo (incluse manifestazioni di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) ²
--	---

¹transitorio e può persistere fino a 30 giorni

²reversibile e presente per circa 30 giorni dopo l'inoculo.

Suino:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):	Reazioni al punto di inoculo (incluse manifestazioni di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) ³
--	--

³reversibile e presente per circa 30 giorni dopo l'inoculo.

Ovino:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):	Segni di disagio (scuotimento della testa, disturbo comportamentale, sfregamento del punto di inoculo) ⁴
--	---

⁴ Questi segni si risolvono nel giro di pochi minuti.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un prodotto. Se dovessero manifestarsi effetti indesiderati, compresi quelli non menzionati in questo foglietto illustrativo, o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne in primo luogo il medico veterinario. È inoltre possibile segnalare eventuali eventi avversi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizzando i recapiti riportati alla fine di questo foglietto o tramite il sistema nazionale di segnalazione:

<https://www.salute.gov.it/farmacovigilanzaveterinaria>

8. Posologia per ciascuna specie, vie e modalità di somministrazione

Bovino

Uso sottocutaneo.

2,5 mg di tulatromicina/ kg di peso corporeo (pari a 1 ml/40 kg di peso corporeo).

Come singola somministrazione sottocutanea. Per il trattamento di bovini di oltre 300 kg di peso corporeo, suddividere la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 7,5 ml in un sito di inoculo.

Suino

Uso intramuscolare.

2,5 mg di tulatromicina/ kg di peso corporeo (pari a 1 ml/40 kg di peso corporeo) nel collo.

Come singola somministrazione intramuscolare. Per il trattamento di suini di oltre 80 kg di peso corporeo, suddividere la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 2 ml in un sito di inoculo.

Ovino

Uso intramuscolare.

2,5 mg di tulatromicina/kg di peso corporeo (pari a 1 ml/40 kg di peso corporeo) nel collo. Come singola somministrazione intramuscolare.

9. Raccomandazioni per una corretta somministrazione

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento deve essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, e continuato fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Per assicurare un dosaggio corretto il peso corporeo deve essere determinato il più accuratamente possibile per evitare il sottodosaggio. Il tappo può essere perforato in sicurezza fino a 15 volte. Per evitare le eccessive perforazioni del tappo, utilizzare un idoneo dispositivo multidose.

10. Tempi di attesa

Carni e frattaglie:

Bovino: 22 giorni.

Suino: 13 giorni.

Ovino: 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista per il parto.

11. Precauzioni speciali per la conservazione

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore primario: 28 giorni.

12. Precauzioni speciali per lo smaltimento

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato. Queste misure servono a salvaguardare l'ambiente.

13. Classificazione dei medicinali veterinari

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medico-veterinaria non ripetibile.

14. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio e confezioni

Flacone in vetro incolore tipo I da 20ml, 50ml, 100ml e 250ml con tappo in gomma clorobutilica e ghiera in alluminio confezionato in una scatola di cartone.. Un flacone per scatola.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

15. Data dell'ultima revisione del foglietto illustrativo

01/2024

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it>).

16. Recapiti

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e recapiti per la segnalazione di sospette reazioni avverse:

Huvepharma NV

Uitbreidingstraat 80

2600 Antwerpen

Belgium

+32 3 288 18 49

pharmacovigilance@huvepharma.com

Fabbricante responsabile del rilascio dei lotti:

Biovet JSC

39 Petar Rakov Str

4550 Peshtera

Bulgaria

17. Altre informazioni

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza dei suoi tre gruppi aminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. Agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina possiede in vitro attività contro *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, nonché contro *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*, rispettivamente i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del bovino e del suino. È stato evidenziato un aumento dei valori della concentrazione minima inibente (MIC) per alcuni isolati di *Histophilus somni* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*. È stata dimostrata in vitro l'attività contro *Dichelobacter nodosus* (vir), il batterio patogeno più comunemente associato con la pododermatite infettiva negli ovini (pedaina).

La tulatromicina possiede inoltre un'attività in vitro nei confronti di *Moraxella bovis*, il batterio patogeno più comunemente associato con la cheratoconguntivite infettiva bovina (IBK).

Il Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI, ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* di origine respiratoria bovina e *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, come $\leq 16 \mu\text{g} / \text{ml}$ sensibile e resistente $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a $\leq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$.

CLSI ha anche pubblicato breakpoint clinici per la tulatromicina basati sul metodo di diffusione in agar (documento CLSI VET08, 4a ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare agenti antibatterici contro specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLSB); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLSB può essere costitutiva o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile se associata con i transposoni, plasmidi, elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e anti-infiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofili) sia di bovini che di suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e anti-infiammatorio lipoxin A4.

Nel bovino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via sottocutanea in dose unica di 2,5 mg/kg di peso corporeo è caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una forte evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione in vivo della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco è seguita una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione (t_{1/2}) di 90 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 11 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione sottocutanea nel bovino è risultata circa del 90%.

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso corporeo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}).

Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una forte evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione in vivo della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco è seguita una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione (t_{1/2}) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell'88%.

Negli ovini, il profilo farmacocinetico della tulatromicina, somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso corporeo, ha raggiunto una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di 1,19 µg/ml in circa 15 minuti dopo la somministrazione (T_{max}) e una emivita di eliminazione (t_{1/2}) di 69,7 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è circa 60-75%. Dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) è risultato pari a 31,7 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare negli ovini è risultata del 100%.