

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

### Substancja czynna:

Tulatomycyna 100 mg

### Substancje pomocnicze:

Monotioglicerol 5 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego, roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnie i owce

### 4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

#### Bydło

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego u bydła (BRD) związanych z *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis* wrażliwymi na tulatomycynę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w grupie.

Leczenie zakaźnego zapalenia rogówki i spojówki bydła (IBK) związanego z *Moraxella bovis* wrażliwą na tulatomycynę.

#### Świnie

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego świń (SRD) związanych z zakażeniem *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* wrażliwymi na tulatomycynę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w grupie.

Produkt leczniczy weterynaryjny powinien być stosowany tylko, jeśli u świń spodziewany jest rozwój choroby w ciągu 2–3 dni.

#### Owce

Leczenie wczesnych stadiów zakaźnej pododermatozy (zanokcica), związanych z wirulentnym *Dichelobacter nodosus*, wymagających leczenia ogólnoustrojowego.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

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

#### Owce

Skuteczność leczenia przeciwdrobnoustrojowego zankocicy może być ograniczana przez inne czynniki, takie jak wilgotne środowisko, a także niewłaściwe zarządzanie gospodarstwem. Leczenie zankocicy powinno być podejmowane wraz z innymi mechanizmami zarządzania stadem, na przykład zapewnieniem suchego środowiska.

Leczenie antybiotykami łagodnej postaci zankocicy nie jest uważane za właściwe. Tulatromycyna wykazała ograniczoną skuteczność u owiec z ciężkimi objawami klinicznymi lub przewlekłą zankocicą, dlatego powinna być podawana tylko w początkowym stadium rozwoju choroby.

### 4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno opierać się na badaniach wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierzęcia. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno być oparte na lokalnych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) danych epidemiologicznych o wrażliwości bakterii docelowych. Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy wziąć pod uwagę oficjalne, krajowe i regionalne wytyczne dotyczące środków przeciwdrobnoustrojowych. Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego niezgodnie z zaleceniami podanymi w ChPLW może zwiększać częstość występowania bakterii opornych na tulatromycynę i może zmniejszać skuteczność leczenia innymi makrolidami, linkozamidami i streptograminami grupy B ze względu na możliwość występowania oporności krzyżowej.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

#### Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Tulatromycyna działa drażniąco na oczy. Jeżeli przypadkowo dostanie się do oka, należy natychmiast przemyć je czystą wodą.

Tulatromycyna może powodować reakcję uczuleniową po kontakcie ze skórą. Po przypadkowym kontakcie ze skórą, należy natychmiast przemyć skórę wodą z mydłem.

Po zastosowaniu umyć ręce.

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

### 4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Podskórne podanie produktu leczniczego weterynaryjnego u bydła powoduje bardzo często przejściowe reakcje bólowe i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, który może utrzymywać się do 30 dni po podaniu. Nie obserwowano tego typu reakcji u świń i owiec po podaniu domięśniowym.

Zmiany patomorfologiczne (w tym odwracalne przekrwienie, obrzęk, zwłóknienie i krwawienie) w miejscu iniekcji utrzymują się przez około 30 dni po podaniu u bydła i świń.

U owiec bardzo często po podaniu domięśniowym występują przemijające objawy dyskomfortu (potrząsanie głową, pocieranie miejsca iniekcji, chodzenie do tyłu). Objawy te ustępują w ciągu kilku minut.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)

- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

#### **4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności**

Badania laboratoryjne przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogenego, toksycznego dla płodu i samicy. Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

#### **4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nieznane.

#### **4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania**

##### Bydło

Podanie podskórne.

Pojedyncze wstrzyknięcie podskórne w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml/40 kg masy ciała). W przypadku leczenia bydła o masie ciała powyżej 300 kg, dawkę należy podzielić tak, aby nie wstrzykiwać w jedno miejsce więcej niż 7,5 ml.

##### Świnie

Podanie domięśniowe.

Pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe w mięśnie szyi w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml/40 kg masy ciała).

W przypadku leczenia świń o masie ciała powyżej 80 kg, dawkę należy podzielić tak, aby nie wstrzykiwać w jedno miejsce więcej niż 2 ml.

Zaleca się leczenie zwierząt we wczesnych stadiach choroby oraz ocenę odpowiedzi na leczenie w ciągu 48 godzin po podaniu produktu. Jeśli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się, uległy zaostrzeniu lub doszło do nawrotu choroby, należy zmienić leczenie wprowadzając inny antybiotyk, i kontynuować je do ustąpienia objawów klinicznych.

##### Owce

Podanie domięśniowe

Pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe w mięśnie szyi w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml/40 kg masy ciała).

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania należy jak najdokładniej określić masę ciała, aby uniknąć podania zbyt niskiej dawki. Korek można bezpiecznie nakłuć do 100 razy. W przypadku fiolek używanych wielokrotnie, zaleca się stosowanie igły do aspiracji lub strzykawki wielodawkowej, aby uniknąć nadmiernego zniszczenia korka.

#### **4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne**

U bydła po podaniu dawki trzykrotnie, pięciokrotnie lub dziesięciokrotnie przekraczającej dawkę zalecaną obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu podania, obserwowano ponadto niepokój, potrząsanie głową, grzebanie w ziemi oraz krótkotrwałe zmniejszenie pobierania pokarmu. U bydła otrzymującego dawkę pięcio- do sześciokrotnie wyższej niż zalecana obserwowano łagodne zwyrodnienie mięśnia sercowego.

U młodych świń o masie ciała około 10 kg, którym podawano produkt w dawce trzykrotnie lub pięciokrotnie przekraczającej dawkę terapeutyczną, obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji oraz nadmierną wokalizację i niepokój. W przypadku podania produktu w mięśnie kończyny miedniczej, obserwowano kulawiznę.

U jagniąt (w wieku około 6 tygodni), po podaniu dawek trzykrotnie lub pięciokrotnie większych niż rekomendowana dawka, obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, włączając chodzenie do tyłu, potrząsanie głową, pocieranie miejsca wstrzyknięcia, kładzenie się i wstawanie, wokalizacja.

#### 4.11 Okres(-y) 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 planowanym porodem.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Antybiotyki ogólnoustrojowe, makrolidy  
Kod ATCvet: QJ01FA94

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tulatromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, który otrzymywany jest z produktu fermentacji. Różni się od wielu innych makrolidów długim czasem działania, co częściowo wynika z obecności trzech grup aminowych. Dzięki temu została ona zaliczona do chemicznej podklasy trójamilidów.

Makrolidy są antybiotykami działającymi bakteriostatycznie. Dzięki selektywnemu wiązaniu z rybosomalnym RNA bakterii, hamują biosyntezę białek. Działają poprzez stymulowanie dysocjacji peptydylo-tRNA od rybosomu podczas procesu translacji.

Tulatromycyna wykazuje *in vitro* aktywność wobec *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, oraz *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, patogenów bakteryjnych będących najczęstszą przyczyną chorób układu oddechowego, odpowiednio u bydła i świń. W przypadku niektórych izolatów *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae* stwierdzono podwyższone wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC). Wykazano aktywność *in vitro* przeciw *Dichelobacter nodosus* (*vir*), patogen bakteryjny najczęściej wywołujący zakaźne pododermatitis (zanokcicę) u owiec.

Tulatromycyna *in vitro* wykazuje również 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*, *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  $\geq 64 \mu\text{g/ml}$  oporne. 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-krążkowej (dokument CLSI VET08, edycja IV, 2018). Nie są dostępne kliniczne wartości graniczne dla *H. parasuis*. Ani EUCAST ani CLSI nie opracowało standardowych metod badania środków 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; poprzez enzymatyczną modyfikację (metylację) miejsca docelowego w 23S rRNA, co powoduje także wzrost oporności krzyżowej na linkozamidy i streptograminy grupy B (oporność MLSB); poprzez inaktywację enzymatyczną; lub poprzez wpływ makrolidu. Oporność MLS<sub>B</sub> może być konstytutywna lub indukcyjna. Oporność może być

chromosomowa lub kodowana plazmidem i może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeśli jest związana z transpozonomi plazmidami, elementami scalającymi i sprzęgającymi. Dodatkowo, plastyczność genomowa *Mycoplasma* jest zwiększana przez transfer horyzontalny dużych fragmentów chromosomalnych.

Oprócz właściwości przeciwdrobnoustrojowych w badaniach doświadczalnych tulatromycyna wykazała działanie immunomodulujące oraz przeciwzapalne. Zarówno w bydłęcych, jak i świńskich komórkach polimorfojądryzastych (PMN, neutrofile) tulatromycyna pobudza apoptozę (zaprogramowaną śmierć komórki) oraz usuwanie martwych komórek przez makrofagi. Obniża wytwarzanie mediatorów prozapalnych leukotrienów B4 i CXCL-8 oraz indukuje wytwarzanie przeciwzapalnych i ułatwiających rozpuszczanie lipidów lipoksyn A4.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U bydła profil farmakokinetyczny tulatromycyny podanej w pojedynczej dawce podskórnej, wynoszącej 2,5 mg/kg masy ciała, charakteryzował się szybkim i rozległym wchłanianiem, a następnie dużą objętością dystrybucją i powolną eliminacją. Maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) w osoczu, wynoszące około 0,5 µg/ml, było osiągane około 30 minut po podaniu ( $T_{max}$ ). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż te osiągane w osoczu. Istnieją mocne dowody znacznej akumulacji tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednakże stężenie tulatromycyny w miejscu zakażenia w płucach *in vivo* nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu następował powolny spadek ekspozycji ogólnoustrojowej, z widocznym okresem półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynoszącym 90 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie, około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) określona po podaniu dożylnym wynosiła 11 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu podskórnym u bydła wynosiła około 90%.

U świń profil farmakokinetyczny tulatromycyny podanej w pojedynczej dawce domięśniowej, wynoszącej 2,5 mg/kg masy ciała, także charakteryzował się szybkim i rozległym wchłanianiem, a następnie dużą objętością dystrybucji i powolną eliminacją. Maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) w osoczu, wynoszące około 0,6 µg/ml, było osiągane około 30 minut po podaniu ( $T_{max}$ ). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż te osiągane w osoczu. Istnieją mocne dowody znacznej akumulacji tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednakże stężenie tulatromycyny w miejscu zakażenia w płucach *in vivo* nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu następował powolny spadek ekspozycji ogólnoustrojowej, z widocznym okresem półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynoszącym 91 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie, około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) określona po podaniu dożylnym wynosiła 13,2 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu domięśniowym u świń wynosiła około 88%.

U owiec profil farmakokinetyczny tulatromycyny podanej w pojedynczej dawce domięśniowej, wynoszącej 2,5 mg/kg masy ciała, charakteryzowało osiągnięcie maksymalnego stężenia ( $C_{max}$ ) w osoczu, wynoszącego około 1,19 µg/ml, w ciągu około 15 minut po podaniu ( $T_{max}$ ), a okres półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynosił 69,7 godzin. Wiązanie z białkami osocza wynosiło około 60-75%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) po podaniu dożylnym wynosiła 31,7 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu domięśniowym u owiec wynosiła 100%.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Monotioglicerol  
Glikol propylenowy  
Kwas cytrynowy  
Kwas solny (do ustalenia pH)  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne**

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

## **6.3 Okres ważności**

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 C.

## **6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego**

Fiolka z bezbarwnego szkła typu II z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapslem.

### Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 20 ml

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 50 ml

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 100 ml

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę o pojemności 250 ml

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania nieużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów**

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

## **7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

LIVISTO Int'l, S.L.

Av. Universitat Autònoma, 29

08290 Cerdanyola del Vallès (Barcelona)

Hiszpania

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

3054/20

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.12.2020

## **10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB**

## **STOSOWANIA**

Nie dotyczy