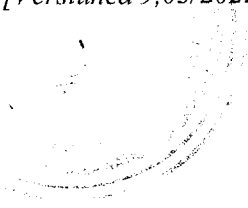


[Versiunea 9,03/2022] corr. 11/2022



ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Huvexxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porci și oi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține:

Substanța activă:

Tulatromicină 100 mg

Excipienți:

Compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți	Compoziția cantitativă, dacă această informație este esențială pentru administrarea corectă a produsului medicinal veterinar
Monotiglicerol	5 mg
Propilen glicol	
Acid citric	
Acid clorhidric, concentrat	
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)	
Apă pentru preparate injectabile	

Soluție incoloră limpede, fără particule vizibile.

3. INFORMAȚII CLINICE

3.1 Specii țintă

Bovine, porci și oi

3.2 Indicații de utilizare pentru fiecare specie țintă

Bovine

Tratamentul și metafilaxia bolii respiratorii bovine (BRD) asociată cu *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis* susceptibile la tulatromicină. Înainte de utilizarea produsului medicinal veterinar, trebuie stabilită prezența bolii în efectiv.

Tratamentul cheratoconjunctivitei infecțioase bovine (IBK) asociată cu *Moraxella bovis* susceptibilă la tulatromicină.

Porci

Tratamentul și metafilaxia bolii respiratorii la porci (SRD) asociată cu *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* susceptibile la tulatromicină. Înainte de utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie stabilită prezența bolii în efectiv. Produsul medicinal veterinar trebuie utilizat numai dacă se așteaptă ca porcii să dezvolte boala în următoarele 2-3 zile.

Oi

Tratamentul stadiilor incipiente ale pododermatitei infecțioase (panarițiu) asociată cu *Dichelobacter nodosus* virulentă, care necesită tratament sistemic.

3.3 Contraindicații

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la antibiotice macrolide sau la oricare dintre excipienți.

3.4 Atenționări speciale

Apare rezistență încrucișată cu alte macrolide. Nu se administrează concomitent cu antimicrobiene cu un mod similar de acțiune, cum ar fi alte macrolide sau lincosamide.

Oi:

Eficacitatea tratamentului antimicrobian al panarițiului ar putea fi redusă de alți factori precum condițiile de mediu umede sau gestionarea inadecvată a fermei. De aceea, tratamentul panarițiului ar trebui să se facă concomitent cu alte instrumente de gestionare a efectivului, de exemplu, asigurarea unui mediu uscat.

Tratamentul cu antibiotice al panarițiului benign nu este considerat adecvat. Tulatromicina a demonstrat o eficacitate limitată la oile cu semne clinice severe sau cronice de panarițiu și, de aceea, ar trebui administrată numai într-un stadiu incipient al panarițiului.

3.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Utilizarea produsului medicinal veterinar ar trebui să se bazeze pe testele de susceptibilitate efectuate pe bacteriile izolate de la animale. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul ar trebui să se bazeze pe informațiile epidemiologice locale (regionale, la nivel de fermă) referitoare la susceptibilitatea bacteriilor țintă.

Ar trebui să se țină seama de politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale, în momentul utilizării produsului medicinal veterinar.

Orice utilizare a produsului medicinal veterinar care se abate de la instrucțiunile furnizate în RCP poate spori prevalența bacteriilor rezistente la tulatromicină și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptograme din grupa B, datorită potențialului de apariție a rezistenței încrucișate.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, trebuie să se administreze imediat tratament corespunzător.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Tulatromicina este iritantă pentru ochi. În caz de contact accidental cu ochii, aceștia trebuie clătiți imediat cu apă curată.

Tulatromicina poate provoca sensibilitate în urma contactului cu pielea ducând, de exemplu, la înroșirea pielii (eritem) și/sau dermatită. În caz de varsare accidentală pe piele, aceasta trebuie spălată imediat cu apă și săpun.

Spălați-vă pe mâini după utilizare.

În caz de auto-injecție accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate în urma expunerii accidentale (recunoscută, de exemplu, prin mâncărime, respirație greoaie, urticarie, umflarea feței, greață, vomă), trebuie administrat tratament corespunzător. Solicitați imediat sfatul medicului și arătați-i prospectul produsului sau eticheta.

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Nu este cazul.

3.6 Evenimente adverse

Bovine:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Durere la locul injectării ¹ Umflare la locul injectării ¹ Reacții la locul injectării (de ex. congestie, edem, fibroză și hemoragie) ²
---	--

¹ tranzitorii și pot persista până la 30 de zile

² reversibile și prezente aproximativ 30 de zile după injectare

Porci:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Reacții la locul injectării (de ex. congestie, edem, fibroză și hemoragie) ³
---	---

³ reversibile și prezente aproximativ 30 de zile după injectare

Oi:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Disconfort (de ex. clătinare a capului – tulburare comportamentală, mâncărime la locul injectării, anxietate) ⁴
---	--

⁴ aceste semne sunt tranzitorii și se rezolvă în câteva minute.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței produsului medicinal veterinar. Rapoartele se trimit, de preferință prin medicul veterinar, fie deținătorului autorizației de comercializare sau reprezentantului local al acestuia, fie autorității naționale competente prin sistemul național de raportare. Consultați prospectul pentru datele de contact respective.

3.7 Utilizarea în timpul gestației, lactației sau a ouatului

Gestație și lactație:

Studiile de laborator efectuate pe șobolani și iepuri nu au demonstrat efecte teratogene, fetotoxice sau materno-toxice. Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

3.8 Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune

Nu se cunosc.

3.9 Căi de administrare și doze

Bovine

Utilizare subcutanată.

O singură injectare subcutanată de 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalentul a 1 ml/40 kg greutate corporală). Pentru tratamentul bovinelor cu o greutate corporală mai mare de 300 kg, se va împărți doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 7,5 ml într-un singur loc.

Porci

Utilizare intramusculară.

O singură injecție intramusculară de 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalentul a 1 ml/40 kg greutate corporală) în regiunea gâtului.

Pentru tratamentul porcilor cu o greutate corporală mai mare de 80 kg, se va împărți doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 2 ml într-un singur loc.

În cazul oricărei boli respiratorii, se recomandă ca tratamentul animalelor să se efectueze în fazele timpurii ale bolii și să se evalueze răspunsul la tratament în termen de 48 ore de la injectarea produsului. Dacă semnele clinice ale bolii respiratorii persistă sau se amplifică ori dacă apare o recidivă, tratamentul trebuie schimbat, utilizând alt antibiotic și va fi continuat până când semnele clinice dispar.

Oi

Utilizare intramusculară.

O singură injecție intramusculară de 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalentul a 1 ml/40 kg greutate corporală) în regiunea gâtului.

Pentru a asigura dozarea corectă, trebuie stabilită cât mai precis posibil greutatea corporală. Dopul poate fi perforat în siguranță de 15 ori. Pentru a evita perforarea excesivă a dopului, ar trebui să se utilizeze un dispozitiv adecvat de dozare multiplă.

3.10 Simptome de supradozaj (și, după caz, proceduri de urgență și antidoturi)

La bovine, după administrarea unei doze de trei, cinci sau de zece ori mai mare decât doza recomandată, s-a observat apariția unor semne trecătoare determinate de disconfortul la locul de administrare, care au inclus agitația, scuturarea capului, lovirea solului cu piciorul și scăderea ușoară a ingestiei de hrană. S-a observat o ușoară degenerare miocardică la bovinele cărora li s-a administrat o doză de 5-6 ori mai mare decât doza recomandată.

La porcii tineri cântărind aproximativ 10 kg, după administrarea unei doze de trei până la de cinci ori mai mare decât doza terapeutică, s-a observat apariția unor semne trecătoare determinate de disconfortul la locul de administrare, care au inclus vocalizarea excesivă și agitația. De asemenea, s-a observat șchiopătarea atunci când produsul a fost injectat în membrele posterioare.

La miei (în vârstă de circa 6 săptămâni), după administrarea unei doze de trei sau de cinci ori mai mare decât doza recomandată, s-a observat apariția unor semne trecătoare determinate de disconfortul la locul de administrare, care au inclus mersul înapoi, scuturarea capului, frecarea la locul de injecție, întinderea pe jos și ridicarea, behăitul.

3.11 Restricții speciale de utilizare și condiții speciale de utilizare, inclusiv restricții privind utilizarea produselor medicinale veterinare antimicrobiene și antiparazitare, pentru a limita riscul de dezvoltare a rezistenței

Nu este cazul.

3.12 Perioade de așteptare

Carne și organe:

Bovine: 22 zile.

Porci: 13 zile.

Oi: 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.

Nu se utilizează în perioada de gestație la animale destinate să producă lapte pentru consum uman, în intervalul de două luni până la fătare.

4. INFORMAȚII FARMACOLOGICE

4.1 Codul ATCvet:

QJ01FA94.

4.2 Farmacodinamie

Tulatromicina este un agent antimicrobian, o macrolidă semi-sintetică obținută dintr-un produs de fermentație. Se diferențiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acțiune determinată, în parte, de cele trei grupări amino; din acest motiv, a fost desemnată ca aparținând unei subclase chimice denumite triamilide.

Macrolidele sunt antibiotice cu acțiune bacteriostatică care inhibă biosinteza proteinelor esențiale prin legarea lor selectivă de ARN-ul ribozomial bacterian. Acționează prin stimularea disocierii peptidil-ARNt-ului de la nivelul ribozomului în cursul procesului de translație.

Tulatromicina este activă *in vitro* împotriva *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis*, precum și împotriva *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica*, agenții patogeni bacterieni asociați cel mai adesea cu boala respiratorie bovină, respectiv la porci. Valori crescute ale concentrației minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Histophilus somni* și *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro*, s-a demonstrat activitate împotriva *Dichelobacter nodosus* (*vir*), agentul patogen bacterian asociat cel mai adesea cu pododermatita infecțioasă (panarițiu) la oi.

Tulatromicina are, de asemenea, activitate *in vitro* împotriva *Moraxella bovis*, agentul patogen bacterian asociat cel mai adesea cu cheratoconjunctivita infecțioasă bovină (IBK).

Institutul de standarde clinice și de laborator CLSI a stabilit valorile clinice critice pentru tulatromicină împotriva *M. haemolytica*, *P. multocida* și *H. somni* de origine respiratorie bovină, precum și împotriva *P. multocida* și *B. bronchiseptica* de origine respiratorie la porci ca ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ – sensibilitate și ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ – rezistență. În cazul *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie la porci, valoarea critică pentru sensibilitate este stabilită la ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. CLSI a publicat, de asemenea, valorile clinice critice pentru tulatromicină pe baza unei metode de difuzie pe disc (documentul CLSI VET08, ediția a 4-a, 2018). Nu sunt disponibile valorile clinice critice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST și nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea agenților antibacterieni împotriva speciilor veterinare de *Mycoplasma* și, prin urmare, nu au fost stabilite criterii interpretative.

Rezistența la macrolide poate să apară prin mutații ale genelor care codifică ARN-ul ribozomial (ARNr) sau unele proteine ribozomiale; prin modificarea enzimatică (metilare) a segmentului-țintă 23S al ARNr-ului ducând, în general, la o rezistență încrucișată cu lincosamidele și streptogramele din grupa B (rezistență MLSB); prin inactivare enzimatică; prin eflux macrolidic. Rezistența MLSB poate fi constitutivă sau indusă. Rezistența poate fi codificată la nivel cromozomial sau plasmidic și poate fi transferată dacă este asociată cu transpozonii, plasmidele, elemente integrative și conjugative. În plus, plasticitatea genomică a *Mycoplasma* este sporită prin transferul orizontal al fragmentelor cromozomiale mari.

Pe lângă proprietățile sale antimicrobiene, tulatromicina demonstrează acțiuni imuno-modulatoare și anti-inflamatorii în studiile experimentale. Atât la celulele polimorfonucleare (PMN; neutrofile) ale bovinelor, cât și la cele ale porcilor, tulatromicina promovează apoptoza (moartea programată a celulelor) și eliminarea celulelor apoptozice de către macrofage. Aceasta scade producția de mediatori pro-inflamatori leucotrieni B4 și CXCL-8 și induce producerea lipoxinei lipide anti-inflamatorii și pro-vindecare A4.

4.3 Farmacocinetică

La bovine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale subcutanată a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală a fost caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă (C_{max}) la nivelul plasmei a fost de aproximativ 0,5 $\mu\text{g/ml}$; această concentrație a fost atinsă după aproximativ 30 de minute de la administrarea dozei (T_{max}). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există dovezi solide ale unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofagele alveolare. Totuși, concentrațiile *in vivo* ale tulatromicinei la locul infecției din pulmon nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime au fost urmate de o ușoară descreștere a expunerii sistemice, cu o perioadă aparentă de înjumătățire ($t_{1/2}$) la nivel plasmatic de 90 de ore. Legarea de proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}), determinat după administrarea pe cale intravenoasă, a fost de 11 l/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea subcutanată la bovine a fost de aproximativ 90%.

La porci, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale intramusculară a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală a fost, de asemenea, caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă (C_{max}) la nivelul plasmei a fost de aproximativ 0,6 $\mu\text{g/ml}$; această concentrație a fost atinsă după aproximativ 30 de minute de la administrarea dozei (T_{max}).

Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există dovezi solide ale unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofagele alveolare. Totuși, concentrațiile *in vivo* ale tulatromicinei la locul infecției din pulmon nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime au fost urmate de o ușoară descreștere a expunerii sistemice, cu o perioadă aparentă de înjumătățire ($t_{1/2}$) la nivel plasmatic de aproximativ 91 de ore. Legarea de proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}), determinat după administrarea pe cale intravenoasă, a fost de 13,2 l/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la porci a fost de aproximativ 88%.

La oi, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale intramusculară a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală a ajuns la o concentrație maximă la nivelul plasmei (C_{max}) de 1,19 $\mu\text{g/ml}$ după aproximativ 15 minute de la administrarea dozei (T_{max}), iar perioada de înjumătățire ($t_{1/2}$) a fost de 69,7 ore.

Legarea de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 60-75%. În urma administrării pe cale intravenoasă, volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) a fost de 31,7 l/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la oi a fost de 100%.

5. INFORMAȚII FARMACEUTICE

5.1 Incompatibilități majore

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

5.2 Termen de valabilitate

Termenul de valabilitate al produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani.
Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 zile.

5.3 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

5.4 Natura și compoziția ambalajului primar

Flacon de sticlă incoloră de tip I cu un dop din cauciuc clorobutil și un sigiliu din aluminiu.

Dimensiunile ambalajelor:

Cutie de carton conținând un flacon de 20 ml, 50 ml, 100 ml sau 250 ml.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

5.5 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea acestor produse

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile produsului medicinal veterinar respectiv.

6. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Huvepharma NV

7. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

220180

8. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

06.12.2022

9. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

10. CLASIFICAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

11/12/2011
11/12/2011
11/12/2011

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Huvexxin 100 mg/ml soluție injectabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml

3. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. SPECII ȚINTĂ

Bovine, porci și oi

5. INDICAȚII

6. CĂI DE ADMINISTRARE

Bovine: Pentru utilizare subcutanată.
Porci și oi: Pentru utilizare intramusculară.

7. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioada de așteptare:
Carne și organe:
Bovine: 22 zile.
Porci: 13 zile.
Oi: 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.
Nu se utilizează în perioada de gestație la animale destinate să producă lapte pentru consum uman, în intervalul de două luni până la fătare.

8. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}
Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

9. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

10. MENȚIUNEA „A SE CITI PROSPECTUL ÎNAINTE DE UTILIZARE”

A se citi prospectul înainte de utilizare.

11. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

12. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

13. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Huvepharma NV

14. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE COMERCIALIZARE

220180

15. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR**Flacon (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Huvexxin 100 mg/ml soluție injectabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml

3. SPECII ȚINTĂ

Bovine, porci și oi

4. CĂI DE ADMINISTRARE

Bovine: SC.

Porci și oi: IM.

5. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioada de așteptare:

Carne și organe:

Bovine: 22 zile.

Porci: 13 zile.

Oi: 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.

Nu se utilizează în perioada de gestație la animale destinate să producă lapte pentru consum uman, în intervalul de două luni până la fătare.

6. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

După deschidere, a se utiliza până la

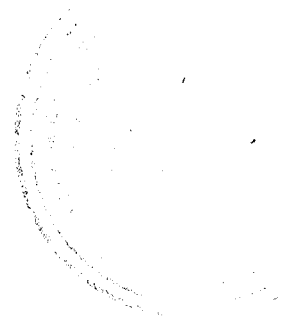
7. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE**8. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Huvepharma NV

9. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

ANEXA... 4



B. PROSPECTUL

PROSPECTUL

1. Denumirea produsului medicinal veterinar

Huvexxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porci și oi

2. Compoziție

Fiecare ml conține:

Substanță activă:

Tulatromicină 100 mg

Excipient:

Monotioglicerol 5 mg

Soluție incoloră limpede, fără particule vizibile.

3. Specii țintă

Bovine, porci și oi

4. Indicații de utilizare

Bovine

Tratamentul și metafilaxia bolii respiratorii bovine (BRD) asociată cu *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis* susceptibile la tulatromicină. Înainte de utilizarea produsului medicinal veterinar, trebuie stabilită prezența bolii în efectiv.

Tratamentul cheratoconjunctivitei infecțioase bovine (IBK) asociată *Moraxella bovis* susceptibilă la tulatromicină.

Porci

Tratamentul și metafilaxia bolii respiratorii la porci (SRD) asociată cu *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* susceptibile la tulatromicină. Înainte de utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie stabilită prezența bolii în efectiv. Produsul medicinal veterinar trebuie utilizat numai dacă se așteaptă ca porcii să dezvolte boala în următoarele 2-3 zile.

Oi

Tratamentul stadiilor incipiente ale pododermatitei infecțioase (panarițiu) asociată cu *Dichelobacter nodosus* virulentă, care necesită tratament sistemic.

5. Contraindicații

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la antibiotice macrolide sau la oricare dintre excipienți.

6. Atenționări speciale

Atenționări speciale:

Apare rezistența încrucișată cu alte macrolide. Nu se administrează concomitent cu antimicrobiene cu un mod similar de acțiune, cum ar fi alte macrolide sau lincosamide.

Oi:

Eficacitatea tratamentului antimicrobian al panarițiului ar putea fi redusă de alți factori precum condițiile de mediu umede sau gestionarea inadecvată a fermei. De aceea, tratamentul panarițiului ar

trebui să se facă concomitent cu alte instrumente de gestionare a efectivului, de exemplu, asigurarea unui mediu uscat.

Tratamentul cu antibiotice al panarițiului benign nu este considerat adecvat. Tulatromicina a demonstrat o eficacitate limitată la oile cu semne clinice severe sau cronice de panarițiu și, de aceea, ar trebui administrată numai într-un stadiu incipient al panarițiului.

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Utilizarea produsului medicinal veterinar ar trebui să se bazeze pe testele de susceptibilitate efectuate pe bacteriile izolate de la animale. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul ar trebui să se bazeze pe informațiile epidemiologice locale (regionale, la nivel de fermă) referitoare la susceptibilitatea bacteriilor țintă.

Ar trebui să se țină seama de politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale, în momentul utilizării produsului medicinal veterinar.

Orice utilizare a produsului medicinal veterinar care se abate de la instrucțiunile furnizate în RCP poate spori prevalența bacteriilor rezistente la tulatromicină și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptogramine din grupa B, datorită potențialului de apariție a rezistenței încrucișate.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, trebuie să se administreze imediat tratament corespunzător.

Precauții speciale care vor fi luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Tulatromicina este iritantă pentru ochi. În caz de contact accidental cu ochii, aceștia trebuie clătiți imediat cu apă curată.

Tulatromicina poate provoca sensibilitate în urma contactului cu pielea ducând, de exemplu, la înroșirea pielii (eritem) și/sau dermatită. În caz de varsare accidentală pe piele, aceasta trebuie spălată imediat cu apă și săpun.

Spălați-vă pe mâini după utilizare.

În caz de auto-injecție accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate în urma expunerii accidentale (recunoscută, de exemplu, prin mâncărime, respirație greoaie, urticarie, umflarea feței, greață, vomă), trebuie administrat tratament corespunzător. Solicitați imediat sfatul medicului și arătați-i prospectul produsului sau eticheta.

Gestație și lactație:

Studiile de laborator efectuate pe șobolani și iepuri nu au demonstrat efecte teratogene, fetotoxice sau materno-toxice. Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

Nu se cunosc.

Supradozare:

La bovine, după administrarea unei doze de trei, cinci sau de zece ori mai mare decât doza recomandată, s-a observat apariția unor semne trecătoare determinate de disconfortul la locul de administrare, care au inclus agitația, scuturarea capului, lovirea solului cu piciorul și scăderea ușoară a ingestiei de hrană. S-a observat o ușoară degenerare miocardică la bovinele cărora li s-a administrat o doză de 5-6 ori mai mare decât doza recomandată.

La porcii tineri cântărind aproximativ 10 kg, după administrarea unei doze de trei până la de cinci ori mai mare decât doza terapeutică, s-a observat apariția unor semne trecătoare determinate de

disconfortul la locul de administrare, care au inclus vocalizarea excesivă și agitația. De asemenea, s-a observat șchiopătarea atunci când produsul a fost injectat în membrele posterioare.

La miei (în vârstă de circa 6 săptămâni), după administrarea unei doze de trei sau de cinci ori mai mare decât doza recomandată, s-a observat apariția unor semne trecătoare determinate de disconfortul la locul de administrare, care au inclus mersul înapoi, scuturarea capului, frecarea la locul de injectare, întinderea pe jos și ridicarea, behăitul.

Incompatibilități majore:

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

7. Evenimente adverse

Bovine:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Durere la locul injectării ¹ Umflare la locul injectării ¹ Reacții la locul injectării (de ex. congestie, edem (umflătură), fibroză (cicatrici) și hemoragie) ²
---	--

¹ tranzitorii și pot persista până la 30 de zile

² reversibile și prezente aproximativ 30 de zile după injectare

Porci:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Reacții la locul injectării (de ex. congestie, edem (umflătură), fibroză (cicatrici) și hemoragie) ³
---	---

³ reversibile și prezente aproximativ 30 de zile după injectare

Oi:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Disconfort (de ex. clătinare a capului – tulburare comportamentală, mâncărime la locul injectării, anxietate) ⁴
---	--

⁴ aceste semne sunt tranzitorii și se rezolvă în câteva minute.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței unui produs. Dacă observați orice reacții adverse, chiar și cele care nu sunt deja enumerate în acest prospect, sau credeți că medicamentul nu a avut efect, vă rugăm să contactați mai întâi medicul veterinar. De asemenea, puteți raporta evenimente adverse către deținătorul autorizației de comercializare sau reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare folosind datele de contact de la sfârșitul acestui prospect sau prin sistemul național de raportare: farmacovigilenta@ansvsa.ro, icbmrv@icbmrv.ro.

8. Doze pentru fiecare specie, căi de administrare și metode de administrare

Bovine

Utilizare subcutanată.

2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalentul a 1 ml/40 kg greutate corporală).

O singură injectare subcutanată. Pentru tratamentul bovinelor cu o greutate corporală mai mare de 300 kg, se va împărți doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 7,5 ml într-un singur loc.

Porci

Utilizare intramusculară.

2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalentul a 1 ml/40 kg greutate corporală).

O singură injecție intramusculară în regiunea gâtului. Pentru tratamentul porcilor cu o greutate corporală mai mare de 80 kg, se va împărți doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 2 ml într-un singur loc.

Oi

Utilizare intramusculară.

2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalentul a 1 ml/40 kg greutate corporală).

O singură injecție intramusculară în regiunea gâtului.

9. Recomandări privind administrarea corectă

În cazul oricărei boli respiratorii, se recomandă ca tratamentul animalelor să se efectueze în fazele timpurii ale bolii și să se evalueze răspunsul la tratament în termen de 48 ore de la injecția produsului. Dacă semnele clinice ale bolii respiratorii persistă sau se amplifică ori dacă apare o recidivă, tratamentul trebuie schimbat, utilizând alt antibiotic și va fi continuat până când semnele clinice dispar.

Pentru a asigura dozarea corectă, trebuie stabilită cât mai precis posibil greutatea corporală. Dopul poate fi perforat în siguranță de 15 ori. Pentru a evita perforarea excesivă a dopului, ar trebui să se utilizeze un dispozitiv adecvat de dozare multiplă.

10. Perioade de așteptare

Carne și organe:

Bovine: 22 zile.

Porci: 13 zile.

Oi: 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.

Nu se utilizează în perioada de gestație la animale destinate să producă lapte pentru consum uman, în intervalul de două luni până la fătare.

11. Precauții speciale pentru depozitare

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

Nu utilizați acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe etichetă după Exp. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 zile.

12. Precauții speciale pentru eliminare

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare.

Utilizați sistemele de returnare a produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile. Aceste măsuri ar trebui să contribuie la protecția mediului.

13. Clasificarea produselor medicinale veterinare

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

14. Numerele autorizațiilor de comercializare și dimensiunile ambalajelor

220180

Flacoane din sticlă incoloră de tip I de 20 ml, 50 ml, 100 ml și 250 ml, cu dopuri din cauciuc clorobutil și sigilate cu capse din aluminiu, ambalate în cutii de carton. Un flacon per cutie.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

15. Data ultimei revizuirii a prospectului

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Date de contact

Deținătorul autorizației de comercializare și date de contact pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate:

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

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

Biovet JSC
39 Petar Rakov Str
4550 Peshtera
Bulgaria

17. Alte informații

Tulatromicina este un agent antimicrobian, o macrolidă semi-sintetică obținută dintr-un produs de fermentație. Se diferențiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acțiune determinată, în parte, de cele trei grupări amino; din acest motiv, a fost desemnată ca aparținând unei subclase chimice denumite triamilide.

Macrolidele sunt antibiotice cu acțiune bacteriostatică care inhibă biosinteza proteinelor esențiale prin legarea lor selectivă de ARN-ul ribozomial bacterian. Acționează prin stimularea disocierii peptidil-ARNt-ului de la nivelul ribozomului în cursul procesului de translație.

Tulatromicina este activă *in vitro* împotriva *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis*, precum și împotriva *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica*, agenții patogeni bacterieni asociați cel mai adesea cu boala respiratorie bovină, respectiv la porci. Valori crescute ale concentrației minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Histophilus somni* și *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro*, s-a demonstrat activitate împotriva *Dichelobacter nodosus (vir)*, agentul patogen bacterian asociat cel mai adesea cu pododermatita infecțioasă (panarițiu) la oi.

Tulatromicina are, de asemenea, activitate *in vitro* împotriva *Moraxella bovis*, agentul patogen bacterian asociat cel mai adesea cu cheratoconjunctivita infecțioasă bovină (IBK).

Institutul de standarde clinice și de laborator CLSI a stabilit valorile clinice critice pentru tularomicină împotriva *M. haemolytica*, *P. multocida* și *H. somni* de origine respiratorie bovină, precum și împotriva *P. multocida* și *B. bronchiseptica* de origine respiratorie la porci ca ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ – sensibilitate și ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ – rezistență. În cazul *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie la porci, valoarea critică pentru sensibilitate este stabilită la ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. CLSI a publicat, de asemenea, valorile clinice critice pentru tularomicină pe baza unei metode de difuzie pe disc (documentul CLSI VET08, ediția a 4-a, 2018). Nu sunt disponibile valorile clinice critice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST și nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea agenților antibacterieni împotriva speciilor veterinare de *Mycoplasma* și, prin urmare, nu au fost stabilite criterii interpretative.

Rezistența la macrolide poate să apară prin mutații ale genelor care codifică ARN-ul ribozomial (ARNr) sau unele proteine ribozomiale; prin modificarea enzimatică (metilare) a segmentului-țintă 23S al ARNr-ului ducând, în general, la o rezistență încrucișată cu lincosamidele și streptograminele din grupa B (rezistență MLSB); prin inactivare enzimatică; prin eflux macrolidic. Rezistența MLSB poate fi constitutivă sau indusă. Rezistența poate fi codificată la nivel cromozomial sau plasmidic și poate fi transferată dacă este asociată cu transpozonii, plasmidele, elemente integrative și conjugative. În plus, plasticitatea genomică a *Mycoplasma* este sporită prin transferul orizontal al fragmentelor cromozomiale mari.

Pe lângă proprietățile sale antimicrobiene, tularomicina demonstrează acțiuni imuno-modulatoare și anti-inflamatorii în studiile experimentale. Atât la celulele polimorfonucleare (PMN; neutrofile) ale bovinelor, cât și la cele ale porcilor, tularomicina promovează apoptoza (moartea programată a celulelor) și eliminarea celulelor apoptozice de către macrofage. Aceasta scade producția de mediatori pro-inflamatori leucotrieni B4 și CXCL-8 și induce producerea lipoxinei lipide anti-inflamatorii și pro-vindecare A4.

La bovine, profilul farmacocinetic al tularomicinei după administrarea pe cale subcutanată a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală a fost caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă (C_{max}) la nivelul plasmei a fost de aproximativ 0,5 $\mu\text{g/ml}$; această concentrație a fost atinsă după aproximativ 30 de minute de la administrarea dozei (T_{max}). Concentrațiile de tularomicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există dovezi solide ale unei acumulări substanțiale de tularomicină în neutrofile și macrofagele alveolare. Totuși, concentrațiile *in vivo* ale tularomicinei la locul infecției din pulmon nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime au fost urmate de o ușoară descreștere a expunerii sistemice, cu o perioadă aparentă de înjumătățire ($t_{1/2}$) la nivel plasmatic de 90 de ore. Legarea de proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}), determinat după administrarea pe cale intravenoasă, a fost de 11 l/kg. Biodisponibilitatea tularomicinei după administrarea subcutanată la bovine a fost de aproximativ 90%.

La porci, profilul farmacocinetic al tularomicinei după administrarea pe cale intramusculară a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală a fost, de asemenea, caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă (C_{max}) la nivelul plasmei a fost de aproximativ 0,6 $\mu\text{g/ml}$; această concentrație a fost atinsă după aproximativ 30 de minute de la administrarea dozei (T_{max}).

Concentrațiile de tularomicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există dovezi solide ale unei acumulări substanțiale de tularomicină în neutrofile și macrofagele alveolare. Totuși, concentrațiile *in vivo* ale tularomicinei la locul infecției din pulmon nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime au fost urmate de o ușoară descreștere a expunerii sistemice, cu o perioadă aparentă de înjumătățire ($t_{1/2}$) la nivel plasmatic de aproximativ 91 de ore. Legarea de proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}), determinat după administrarea pe cale intravenoasă, a fost de 13,2 l/kg. Biodisponibilitatea tularomicinei după administrarea intramusculară la porci a fost de aproximativ 88%.

La oi, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale intramusculară a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală a ajuns la o concentrație maximă la nivelul plasmii (C_{max}) de 1,19 $\mu\text{g/ml}$ după aproximativ 15 minute de la administrarea dozei (T_{max}), iar perioada de înjumătățire ($t_{1/2}$) a fost de 69,7 ore.

Legarea de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 60-75%. În urma administrării pe cale intravenoasă, volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) a fost de 31,7 l/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la oi a fost de 100%.

