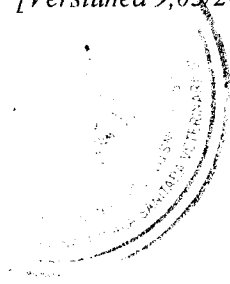


[Versiunea 9,03/2022] corr. 11/2022



ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Huvexxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porci

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține:

Substanța activă:

Tulatromicină 25 mg

Adjuvanți:

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

Porci.

3.2 Indicații de utilizare pentru fiecare specie țintă

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.

3.3 Contraindicații

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

3.4 Atenționări speciale

Nu există.

3.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

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.

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 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 clățiți 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

Porci:

Frecvența nedeterminată (nu poate fi estimată din datele disponibile)	Reacții la locul injectării (de ex. congestie, edem, fibroză și hemoragie) ¹
---	---

¹ toate reversibile și prezente aproximativ 30 de zile după injecție

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 maternotoxice. 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

Utilizare intramusculară.

O singură injecție intramusculară de 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalentul a 1 ml/10 kg greutate corporală) în regiunea gâtului.

Pentru tratamentul porcilor cu o greutate corporală mai mare de 40 kg, se va împărți doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 4 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.

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 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.

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: 13 zile.

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 *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica*, agenții patogeni bacterieni asociați cel mai adesea cu boala respiratorie la porci. Valori crescute ale concentrației minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Institutul de standarde clinice și de laborator CLSI a stabilit valorile clinice critice pentru tulatromicină 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 au fost stabilite 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 criteriile 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 MLS_B); prin inactivare enzimatică; prin eflux macrolidic. Rezistența MLS_B 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. La celulele polimorfonucleare (PMN; neutrofile) 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 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%.

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 sigiliu din aluminiu.

Dimensiunile ambalajelor:

Cutie de carton conținând un flacon de 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

220179

8. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

06.12.2022

9. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

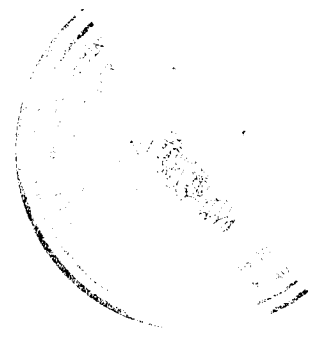
10. CLASIFICAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

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>).



ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL



A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

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

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Huvexxin 25 mg/ml soluție injectabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 25 mg/ml

3. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

50 ml
100 ml
250 ml

4. SPECII ȚINTĂ

Porci

5. INDICAȚII

6. CĂI DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intramusculară.

7. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioada de așteptare: Carne și organe: 13 zile.

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 COPILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

13. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Huvepharma NV

14. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE COMERCIALIZARE

220179

15. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR

Flacon (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Huvexxin 25 mg/ml soluție injectabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 25 mg/ml

3. SPECII ȚINTĂ

Porci

4. CĂI DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intramusculară.

5. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioada de așteptare: Carne și organe: 13 zile.

6. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

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

7. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

8. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Huvepharma NV

9. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

AMER n. 4

B. PROSPECTUL



PROSPECTUL

1. Denumirea produsului medicinal veterinar

Huvexxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porci

2. Compoziție

Fiecare ml conține:

Substanță activă:

Tulatromicină 25 mg

Excipient:

Monotioglicerol 5 mg

Soluție incoloră limpede, fără particule vizibile.

3. Specii țintă

Porci.

4. Indicații de utilizare

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.

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.

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 clățiți 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.

Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

Studiile de laborator efectuate pe șobolani și iepuri nu au demonstrat efecte teratogene, fetotoxice sau maternotoxice. 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.

Supradozare:

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.

Incompatibilități majore:

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

7. Evenimente adverse

Porci:

Frecvența nedeterminată (nu poate fi estimată din datele disponibile)	Reacții la locul injectării (de ex. congestie, edem (umflătură), fibroză (cicatrici) și hemoragie) ¹
---	---

¹ toate reversibile și prezente aproximativ 30 de zile după injecție

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, icbmv@icbmv.ro.

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

Utilizare intramusculară.

O singură injecție intramusculară de 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalentul a 1 ml/10 kg greutate corporală) în regiunea gâtului.

Pentru tratamentul porcilor cu o greutate corporală mai mare de 40 kg, se va împărți doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 4 ml într-un singur loc.

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 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.

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: 13 zile.

11. Precauții speciale pentru depozitare

A nu se lăsa la vederea 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

Flacoane din sticlă incoloră de tip I de 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

Pentru orice informații referitoare la acest produs medicinal veterinar, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare.

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 translocare.

Tulatromicina este activă *in vitro* împotriva *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumonia*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica*, agenții patogeni bacterieni asociați cel mai adesea cu boala respiratorie la porci. Valori crescute ale concentrației minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Institutul de standarde clinice și de laborator CLSI a stabilit valorile clinice critice pentru tulatromicină 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 au fost stabilite 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 criteriile 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 MLS_B); prin inactivare enzimatică; prin eflux macrolidic. Rezistența MLS_B 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. La celulele polimorfonucleare (PMN; neutrofile) 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.

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%.

11