

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Tuloxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in ovce

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje

**Učinkovina:**

tulatromicin 100 mg

**Pomožna snov:**

monotioglicerol 5 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra, brezbarvna do rumenkasta ali rjavkasta raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Ciljne živalske vrste

Govedo, prašiči in ovce.

#### 4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

##### Govedo

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj goveda, ki jih povzročajo bakterije *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis*, občutljive za tulatromicin. Pred metafilaktično uporabo je treba dokazati bolezen v čredi.

Zdravljenje kužnega govejega keratokonjunktivitisa, ki ga povzroča bakterija *Moraxella bovis*, občutljiva za tulatromicin.

##### Prašiči

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj prašičev, ki jih povzročajo bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, občutljive za tulatromicin. Pred metafilaktično uporabo je treba dokazati bolezen v čredi. Zdravilo se uporabi le, če se pričakuje razvoj bolezni v 2–3 dneh.

##### Ovce

Zdravljenje zgodnjih faz nalezljive šepavosti ovac, povezane z virulentno bakterijo *Dichelobacter nodosus*, ki zahteva sistemsko zdravljenje.

#### 4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti za makrolidne antibiotike ali katerokoli pomožno snov. Ne uporabite skupaj z drugimi makrolidnimi antibiotiki ali linkozamidi (glej poglavje 4.8).

#### **4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto**

##### Ovce

Učinkovitost protimikrobnega zdravljenja nalezljive šepavosti ovac je lahko manjša zaradi drugih dejavnikov, kot so vlažno okolje ali neprimerno upravljanje farm. Pri zdravljenju je treba upoštevati vsa merila dobrega upravljanja s čredo, med drugim je treba zagotoviti suho okolje.

Antibiotično zdravljenje benigne oblike nalezljive šepavosti ovac ni primerno. Učinkovitost Tulatromicin je pokazal omejeno učinkovitost pri ovcah s hudimi kliničnimi znaki in pri kronični obliki nalezljive šepavosti ovac, zato ga dajemo le v zgodnjih fazah bolezni.

#### **4.5 Posebni previdnostni ukrepi**

##### Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Uporaba zdravila naj temelji na testiranju občutljivosti bakterije, izolirane iz živali. Če to ni možno, je treba pri zdravljenju upoštevati lokalne (regionalne, na ravni kmetije) epidemiološke podatke o občutljivosti ciljne bakterije. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja. Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne na tulatromicin, in lahko zmanjša učinek zdravljenja s preostalimi makrolidi, zaradi možne navzkrižne odpornosti.

##### Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Tulatromicin draži oči. V primeru nenamernega stika z zdravilom oči nemudoma sperite s čisto vodo.

Tulatromicin lahko pri stiku s kožo povzroči senzibilizacijo. V primeru nenamernega razlitja kožo nemudoma sperite z milom in vodo.

Po uporabi si umijte roke.

V primeru nenamernega samoinjiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

#### **4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)**

Podkožno dajanje tulatromicina govedu zelo pogosto povzroča prehodno bolečino in oteklino na mestu vbrizganja, ki lahko traja do 30 dni. Pri intramuskularnem dajanju prašičem in ovcam podobne reakcije niso opazili.

Pri govedu in prašičih so v približno 30 dnevih po dajanju zelo pogoste patomorfološke reakcije na mestu injiciranja (vključno z reverzibilnimi spremembami, kot so kongestija, edem, fibroza in krvavitev).

Pri ovcah so po intramuskularnem dajanju zelo pogosti znaki nelagodja (stresanje z glavo, drgnjenje mesta injiciranja, odmikanje). Znaki izginejo po nekaj minutah.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

– zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)

- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

#### **4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti**

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični ali toksični učinki na mater. Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja med koristjo in tveganjem odgovornega veterinarja.

#### **4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Lahko se pojavi navzkrižna odpornost z drugimi makrolidi. Ne uporabljajte hkrati z drugimi protimikrobnimi sredstvi, ki imajo podoben način delovanja, kot so drugi makrolidi in linkozamidi.

#### **4.9 Odmerjanje in pot uporabe**

##### Govedo

Subkutana uporaba.

Enkratna podkožna injekcija tulatromicina v odmerku po 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml/40 kg telesne mase). Pri zdravljenju goveda s telesno maso nad 300 kg je treba odmerek razdeliti tako, da na eno mesto dajanja ne vbrizgamo več kot 7,5 ml zdravila.

##### Prašiči

Intramuskularno dajanje.

Enkratna intramuskularna injekcija tulatromicina v odmerku po 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml/40 kg telesne mase) v predel vratu.

Pri zdravljenju prašičev, ki so težji od 80 kg, je treba odmerek razdeliti tako, da na eno mesto dajanja ne vbrizgamo več kot 2 ml zdravila.

Pri vseh respiratornih boleznih se priporoča zdravljenje živali v zgodnjih fazah bolezni ter preverjanje učinka zdravljenja 48 ur po vbrizgavanju. Če se klinični znaki bolezni ne zmanjšajo oziroma se okrepijo ali se obolenje ponovno pojavi, je treba spremeniti način zdravljenja, tako da uporabimo drug antibiotik. Zdravljenje nadaljujemo vse do odprave kliničnih znakov.

##### Ovce

Intramuskularno dajanje.

Enkratna intramuskularna injekcija tulatromicina v odmerku po 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml/40 kg telesne mase) v predel vratu.

Da bi zagotovili pravi odmerek in se tako izognili premajhnemu odmerjanju, je treba čim natančneje določiti telesno maso živali. Zamašek lahko prebodemo do 20-krat. Kadar živali zdravimo v več skupinah naenkrat, uporabimo odtočno iglo, da ne bi prevečkrat prebodli zamaška. Po dajanju zdravila odtočno iglo odstranimo.

#### **4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)**

Pri govedu, ki so jim dajali 3-, 5- ali 10-krat večje odmerke od priporočenih, so opazili prehodne znake nelagodja, na primer nemir, stresanje glave, brcanje v tla in kratkotrajno manjši vnos hrane, ki so jih pripisovali motečemu občutku na mestu dajanja. Blaga degeneracija srčne mišice se je pojavila pri govedu, ki je dobivalo 5- do 6-krat večje odmerke od priporočenih.

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli 3-kraten oziroma 5-kraten terapevtski odmerek, so opazili prehodne znake, povezane predvsem z motečim občutkom na mestu injiciranja, glasno oglašanje in nemir. Če so zdravilo vbrizgali v zadnjo nogo, so opazili znake ohromelosti.

Pri jagnjetih, starih okrog 6 tednov, so pri odmerkih, ki so bili 3-krat ali 5-krat večji od priporočenih, opazili prehodne znake nelagodja, ki so vključevali pomikanje nazaj, stresanje glave, drgnjenje mesta vbrizgavanja, leganje in vstajanje, blejanje.

#### 4.11 Karenca

Govedo (meso in organi): 22 dni.

Prašiči (meso in organi): 13 dni.

Ovce (meso in organi): 16 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Ne uporabite pri brejih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: protimikrobne učinkovine za sistemsko zdravljenje, makrolidni antibiotiki.

Oznaka ATC vet: QJ01FA94.

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Tulatromicin je polsintetično protimikrobno zdravilo iz skupine makrolidov, ki izvira iz produktov fermentacije. Za razliko od drugih makrolidov ima podaljšano delovanje, ki je posledica treh aminoskupin; ravno zaradi njih tulatromicin uvrščamo v kemično podskupino triamilidov.

Makrolidi so antibiotiki z bakteriostatskim delovanjem, ki sintezo nujno potrebnih proteinov zavirajo s selektivno vezavo na bakterijsko ribosomalno RNK. Pri tem med procesom translukacije pospešujejo disociacijo peptidil-tRNK iz ribosomov.

Tulatromicin je *in vitro* aktiven proti bakterijam *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis* ter *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, to je proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejše povzročiteljice dihalnih obolenj pri govedu in prašičih. Pri nekaterih izolatih *Histophilus somni* in *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povečane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC). Dokazano je bilo, da *in vitro* deluje proti bakteriji *Dichelobacter nodosus* (*vir*), patogenu, ki je najpogostejše povezan z nalezljivo šepavostjo ovac. Tulatromicin je *in vitro* aktiven tudi proti bakteriji *Moraxella bovis*, ki je najpogostejša povzročiteljica kužnega govejega keratokonjunktivitisa.

Odpornost proti makrolidom se lahko razvije zaradi mutacij genov, ki kodirajo ribosomalno RNK (rRNK), oziroma zaradi nekaterih ribosomalnih proteinov; z encimsko modifikacijo (metilacijo) tarčnega mesta 23S rRNK, kar običajno povzroči povečanje navzkrižne odpornosti z likozamidi in skupino B streptograminov (odpornost MLS<sub>B</sub>); z encimsko inaktivacijo ali z izločanjem makrolidov. Odpornost MLS<sub>B</sub> je lahko konstitutivna ali inducibilna. Lahko je kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, če je povezana s transposoni ali plazmidi.

Tulatromicin je v poskusnih študijah poleg protimikrobnih lastnosti pokazal tudi imunomodulacijsko in protivnetno delovanje. Pri govejih in prašičjih polimorfonuklearnih celicah (PMN; nevtrofilci) spodbuja apoptozo (programirano celično smrt) in očiščenje apoptotskih celic z makrofagi. Zmanjšuje nastajanje proinflammatoryh mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8 ter povzroči nastajanje protivnetnega lipida lipoksina A4.

## 5.2 Farmakokinetični podatki

Pri govedu je za farmakokinetični profil tulatromicina, ki se daje v enkratnem podkožnem odmerku po 2,5 mg/ml, značilno, da se hitro in obsežno absorbira ter nato hitro razporedi in počasi izloči. Največja plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) je okoli 0,5  $\mu\text{g/ml}$  in je dosežena približno 30 minut po vnosu ( $T_{max}$ ). V homogenizatu pljučnega tkiva je bila koncentracija tulatromicina bistveno večja kot v plazmi, kar očitno kaže, da se obilno kopiči v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa koncentracija tulatromicina *in vivo* na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno zmanjševanje sistemske izpostavljenosti, pri čemer je bil navidezni razpolovni čas izločanja iz plazme ( $t_{1/2}$ ) okoli 90 ur. Vezava na beljakovine plazme je bila majhna, okoli 40-odstotna. Volumen distribucije v fazi ravnovesja koncentracije ( $V_{ss}$ ), določen po intravenskem vnosu, je bil 11 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po podkožnem vnosu pri govedu je bila približno 90-odstotna.

Pri prašičih je za farmakokinetični profil tulatromicina, ki se daje v enkratnem intramuskularnem odmerku po 2,5 mg/ml, značilno, da se hitro in obsežno absorbira ter nato hitro razporedi in počasi izloči. Največja plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) je okoli 0,6  $\mu\text{g/ml}$  in je dosežena približno 30 minut po vnosu ( $T_{max}$ ). V homogenizatu pljučnega tkiva je bila koncentracija tulatromicina bistveno večja kot v plazmi, kar očitno kaže, da se obilno kopiči v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa koncentracija tulatromicina *in vivo* na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno zmanjševanje sistemske izpostavljenosti, pri čemer je bil navidezni razpolovni čas izločanja iz plazme ( $t_{1/2}$ ) okoli 91 ur. Vezava na beljakovine plazme je bila majhna, okoli 40-odstotna. Volumen distribucije v fazi ravnovesja koncentracije ( $V_{ss}$ ), določen po intramuskularnem vnosu, je bil 13,2 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem vnosu pri prašičih je približno 88-odstotna.

Pri ovcah je za farmakokinetični profil tulatromicina, ki se daje v enkratnem intramuskularnem odmerku po 2,5 mg/kg telesne mase, značilno, da največjo koncentracijo ( $C_{max}$ ) v plazmi, to je okoli 1,19  $\mu\text{g/ml}$ , doseže približno v 15 minutah ( $T_{max}$ ) po vnosu in da je razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) ( $C_{max}$ ) ( $T_{max}$ ) ( $T_{1/2}$ ) 69,7 ur. Vezava na plazemske beljakovine je približno 60- do 75-odstotna. Volumen distribucije v fazi ravnovesja koncentracije ( $V_{ss}$ ), določen po intravenskem vnosu, je 31,7 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem vnosu pri ovcah je približno 100-odstotna.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

propilenglikol  
monotioglicerol  
citronska kislina  
klorovodikova kislina (za prilagoditev vrednosti pH)  
natrijev hidroksid (za prilagoditev vrednosti pH)  
voda za injekcije

### 6.2 Glavne inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta  
Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.  
Shranjujte v originalnem vsebniku.  
Odprto embalažo shranjujte pod 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

50-, 100- ali 250-mililitrska viala iz prozornega stekla tipa 1 z gumijastim zamaškom, prevlečenim s klorobutilnim/butilnim filmom in z aluminijasto zaporko s plastičnim zavihkom, ki se lahko odtrga ali preklopi, v kartonasti škatli.  
Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil**

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

DC/V/0647/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 3.1.2019

## **10 DATUM REVIZIJE BESEDILA**

12.9.2019

## **PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE**

Ni smiselno.