

PRILOGA I

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

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina:

tulatromicin 100 mg

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin	Količinska sestava, če je ta podatek bistven za pravilno dajanje zdravila
propilenglikol	
monotioglicerol	5 mg
citronska kislina	
klorovodikova kislina (za prilagoditev vrednosti pH)	
natrijev hidroksid (za prilagoditev vrednosti pH)	
voda za injekcije	

Bistra, brezbarvna do rumenkasta ali rahlo rjavkasta raztopina.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Govedo, prašiči, ovce.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Govedo

Zdravljenje in metafilaksa bolezni dihal pri govedu, ki jih povzročajo bakterije *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovi*. Pred uporabo zdravila je nujno dokazati prisotnost bolezni v skupini živali.

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

Prašiči

Zdravljenje in metafilaksa bolezni dihal pri prašičih, ki jih povzročajo bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*. Pred uporabo zdravila je nujno dokazati prisotnost bolezni v skupini živali. 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.

3.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na makrolidne antibiotike ali na katero koli pomožno snov.

3.4 Posebna opozorila

Pojavlja se navzkrižna odpornost z drugimi makrolidnimi antibiotiki. Ne uporabite sočasno s protimikrobnimi zdravili, ki imajo podoben način delovanja, kot na primer drugi makrolidni antibiotiki ali linkozamidi.

Ovce:

Učinkovitost protimikrobnega zdravljenja nalezljive šepavosti ovac je lahko manjša zaradi drugih dejavnikov, kot so vlažno okolje ali neprimerno upravljanje kmetije. Pri zdravljenju je treba upoštevati vsa merila dobrega upravljanja s čredo, kot na primer zagotavljanje suhega okolja.

Zdravljenje benigne nalezljive šepavosti ovac z antibiotiki ni primerno. Za tulatromicin je bila dokazana omejena učinkovitost pri ovcah s hudimi kliničnimi znaki ali kronično nalezljivo šepavostjo, zato se ga sme dajati le v zgodnjih fazah bolezni.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnih patogenov. Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na epidemioloških podatkih in poznavanju občutljivosti ciljnih patogenov na ravni kmetij ali na lokalni/regionalni ravni.

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 proti tulatromicinu, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi makrolidnimi antibiotiki, linkozamidi in streptogramini skupine B, zaradi možne navzkrižne odpornosti.

V primeru preobčutljivostne reakcije je potrebno takoj začeti ustrezno zdravljenje.

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 kože nemudoma sperite z milom in vodo.

Po uporabi si umijte roke.

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

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Govedo:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	reakcija na mestu injiciranja (kongestija, oteklina, fibroza, krvavitev, bolečina) ¹
--	---

¹Reverzibilne spremembe, lahko jih opazimo ali trajajo do 30 dni po dajanju.

Prašiči:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	reakcija na mestu injiciranja (kongestija, oteklina, fibroza, krvavitev) ¹
--	---

¹Reverzibilne spremembe, lahko jih opazimo do 30 dni po dajanju.

Ovce:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	nelagodje (stresanje z glavo, drgnjenje mesta injiciranja, odmikanje) ¹
--	--

¹Znaki izginejo po nekaj minutah.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodilo za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Brejost in laktacija:

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični učinki ali toksični učinki na mater.

Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

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 injiciramo 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 injiciramo več kot 2 ml zdravila.

Pri respiratornih boleznih se priporoča zdravljenje živali v zgodnjih fazah bolezni ter preverjanje učinka zdravljenja 48 ur po dajanju zdravila. Če klinični znaki respiratorne bolezni vztrajajo oziroma se okrepijo, ali se obolenje ponovno pojavi, je treba spremeniti način zdravljenja, uporabiti drug antibiotik ter zdravljenje nadaljevati 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 pravilen odmerek, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali.

Zaporko 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.

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

Pri govedu so pri uporabi trikratnega, petkratnega ali desetkratnega priporočenega odmerka opazili prehodne znake, pripisane nelagodju na mestu injiciranja. Vključevali so nemirnost, stresanje z glavo, brskanje po zemlji in kratkotrajno zmanjšanje zauživanja krme. Blaga degeneracija srčne mišice se je pojavila pri govedu, ki je dobivalo pet do šest-krat večje odmerke od priporočenih.

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikraten oziroma petkraten terapevtski odmerek, so opazili prehodne znake, pripisane nelagodju na mestu injiciranja, ki so vključevali glasno oglašanje in nemir. Kadar je bilo mesto injiciranja zadnja noga, so opazili tudi šepavost.

Pri jagnjetih, starih okrog 6 tednov, so pri odmerkih, ki so bili trikrat ali petkrat večji od priporočenih, opazili prehodne znake, pripisane nelagodju na mestu injiciranja, ki so vključevali pomikanje nazaj, stresanje glave, drgnjenje mesta injiciranja, leganje in vstajanje, blejanje.

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Ni smiselno.

3.12 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.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet:

4.2 Farmakodinamika

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 bakteriostatičnim delovanjem, ki sintezo nujno potrebnih proteinov zavirajo s selektivno vezavo na bakterijsko ribosomalno RNK. Pri tem med procesom translokacije 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.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) je postavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin proti *M. haemolytica*, *P. multocida*, in *H. somni* govejega respiratornega izvora in *P. multocida* in *B. bronchiseptica* prašičjega respiratornega izvora pri $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ za občutljive ter pri $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ za odporne. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI je objavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin tudi na podlagi disk difuzijske metode (CLSI dokument VET 08, 4. izdaja, 2018). Klinične mejne vrednosti za *H. parasuis* niso bile postavljene. Niti EUCAST, niti CLSI nista razvila standardnih metod za preskušanje protimikrobnih učinkovin proti veterinarskim vrstam *Mycoplasma* in zato tudi interpretacijski kriteriji niso bili določeni.

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_B); z encimsko inaktivacijo ali z izločanjem makrolidov. Odpornost MLS_B je lahko konstitutivna ali inducibilna. Lahko je kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, če je povezana s transposoni, plazmidi, integrativnimi in konjugativnimi elementi. Dodatno se genomska plastičnost *Mycoplasma* zveča s horizontalnim prenosom večjih kromosomskih fragmentov.

Tulatromicin je v eksperimentalnih 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.

4.3 Farmakokinetika

Pri govedu je za farmakokinetični profil tulatromicina, danega v obliki enkratne subkutane injekcije v odmerku 2,5 mg/ml, značilno, da se hitro in obsežno absorbira ter nato hitro porazdeli 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. Obstajajo trdni dokazi, da se tulatromicin znatno kopiči v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa koncentracija tulatromicina *in vivo* na mestu infekcije v pljučih ni znana. Najvišji koncentraciji je sledil počasen upad sistemske izpostavljenosti z navideznim polovičnim časom izločanja ($t_{1/2}$) okoli 90 ur v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi je nizka, le okoli 40 %. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}), določen po intravenskem dajanju je 11 l/kg. Biološka uporabnost tulatromicina po podkožnem dajanju pri govedu je bila približno 90-odstotna.

Pri prašičih je za farmakokinetični profil tulatromicina, danega v obliki enkratne intramuskularne injekcije odmerku 2,5 mg/ml, značilno, da se hitro in obsežno absorbira ter nato hitro porazdeli in počasi izloči. Največja plazemska koncentracija ($C_{\max}$) je okoli 0,6 µg/ml in je dosežena približno 30 minut po vnosu ($t_{\max}$). V homogenizatu pljučnega tkiva je bila koncentracija tulatromicina bistveno večja kot v plazmi. Obstajajo trdni dokazi, da se tulatromicin znatno kopiči v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa koncentracija tulatromicina *in vivo* na mestu infekcije v pljučih ni znana. Največjim koncentracijam je sledil počasen upad sistemske izpostavljenosti z navideznim razpolovnim časom izločanja ($t_{1/2}$) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi je nizka, le okoli 40 %. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}), določen po intravenskem dajanju je 13,2 l/kg. Biološka uporabnost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri prašičih je približno 88-odstotna.

Pri ovcah je za farmakokinetični profil tulatromicina, danega v obliki enkratne intramuskularne injekcije v odmerku po 2,5 mg/kg telesne mase, značilno, da največjo koncentracijo ($C_{\max}$) v plazmi, to je okoli 1,19 µg/ml, doseže približno v 15 minutah ($t_{\max}$) po injiciranju in da je razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) 69,7 ur. Vezava na plazemske beljakovine je približno 60- do 75-odstotna. Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) 31,7 l/kg. Biološka uporabnost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri ovcah je 100-odstotna..

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

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

5.2 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni obojnini.

Načeto zdravilo shranjujte pri temperaturi pod 25 °C.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

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.

5.5 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neuporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

KRKA, d.d., Novo mesto

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

DC/V/0647/001

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 3. 1. 2019

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

2. 4. 2024

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).