

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Tuloxxin 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje

Učinkovina:

tulatromicin 25 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 rahlo rjavkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj prašičev, ki jih povzročajo bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, občutljive na tulatromicin. Pred uporabo zdravila je nujno dokazati prisotnost bolezni v skupini živali. Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini naj se uporabi le, če se pričakuje razvoj bolezni v 2–3 dneh.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

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

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 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 kožo nemudoma sperite z milom in vodo.

Zdravilo lahko pozroči preobčutljivostno (alergijsko) reakcijo. Osebe z znano preobčutljivostjo na tulatromicin naj se izogibajo stiku z zdravilom.

Po uporabi si umijte roke.

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

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Patomorfološke reakcije na mestu injiciranja (vključno z reverzibilnimi spremembami, kot so kongestija, edem, fibroza in krvavitev), so prisotne približno 30 dni po dajanju.

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 pri prašičih ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Enkratna intramuskularna injekcija tulatromicina v odmerku po 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml/10 kg telesne mase) v predel vratu.

Pri zdravljenju prašičev, ki so težji od 40 kg, je treba odmerek razdeliti tako, da na eno mesto dajanja ne damo več kot 4 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.

Da bi zagotovili pravi odmerek in se izognili premajhnemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. Zaporke lahko prebodemo do 20-krat. V kolikor zdravite več živali, se priporoča uporaba aspiracijske igle ali večodmerne brizge, da se izognete večkratnemu prebadanju zamaška.

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

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 in so vključevali glasno oglašanje in nemir. V primeru injiciranja v zadnjo nogo je bilo opaženo tudi šepanje.

4.11 Karenca

Meso in organi: 13 dni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidni antibiotiki.

Oznaka ATC vet: QJ01FA94.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Tulatromicin je polysintetično 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 *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, to je proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejše povzročiteljice dihalnih obolenj pri prašičih. Pri nekaterih izolatih *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povečane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) je postavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin proti *P. multocida* in *B. bronchiseptica* prašičjega respiratornega izvora pri ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ za občutljive ter pri ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ za odporne. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri ≤ 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 sredstev proti veterinarskim *Mycoplasma* spp. 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 poskusnih študijah poleg protimikrobnih lastnosti pokazal tudi imunomodulacijsko in protivnetno delovanje. Pri prašičjih polimorfonuklearnih celicah (PMN; nevtrofilci) spodbuja apoptozo (programirano celično smrt) in očiščenje apoptotskih celic z makrofagi. Zmanjšuje

nastajanje proinflammatory mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8 ter povzroči nastajanje protivnetnega lipida lipoksina A4.

5.2 Farmakokinetični podatki

Pri prašičih je za farmakokinetični profil tulatromicina, ki se daje v enkratnem intramuskularnem odmerku po 2,5 mg/kg telesne mase, značilno, da se hitro in obsežno absorbira ter nato hitro razporedi 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, 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 intravenskem vnosu, je bil 13,2 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem vnosu pri prašičih je približno 88-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: 2 leti
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.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonska škatla vsebuje eno 50-, 100- ali 250-mililitrsko vialo iz prozornega stekla tipa I z gumijastim zamaškom, prevlečenim s klorobutilnim/butilnim filmom tipa I in z aluminijasto zaporko s plastičnim zavihkom, ki se lahko odtrga ali preklopi.
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/0647/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 20.8.2020

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

14.9.2021

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.