

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Tromicin 100 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, sertések és juhok részére A.U.V.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 ml tartalmaz:

Hatóanyag:

Tulatromicin 100 mg

Segédanyagok:

Monotioglicerín 5 mg

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat faj(ok)

Szarvasmarha, sertés és juh

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Szarvasmarha:

Tulatromicinra érzékeny *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* és *Mycoplasma bovis* törzsek okozta szarvasmarhák légzőszervi megbetegedése (BRD) kezelésére és metafilaxisára. Az állatgyógyászati készítmény csak akkor alkalmazható, ha a betegség jelenlétét az állatcsoportban megállapították.

Tulatromicinra érzékeny *Moraxella bovis* törzsek okozta szarvasmarhák fertőző keratokonjunktivitisze (IBK) kezelésére.

Sertés:

Tulatromicinra érzékeny *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* és *Bordetella bronchiseptica* törzsek okozta sertések légzőszervi megbetegedése (SRD) kezelésére és metafilaxisára. Az állatgyógyászati készítmény csak akkor alkalmazható, ha a betegség jelenlétét az állatcsoportban megállapították. Az állatgyógyászati készítményt csak akkor szabad alkalmazni, ha 2-3 napon belül várható a betegség klinikai tünetekben történő megnyilvánulása sertésekben.

Juh:

Szisztémás kezelést igénylő virulens *Dichelobacter nodosus* okozta fertőző pododermatitisz (panarícium) korai stádiumban történő kezelésre.

4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható a makrolid antibiotikumokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

Más makrolidokkal keresztrezisztencia előfordulhat. Nem alkalmazható együtt más, hasonló hatásmechanizmusú antimikrobiális készítményekkel, mint pl. más makrolidok vagy linkozamidok

Juh:

A lábvég-megbetegedések antimikrobiális terápiájának hatékonyságát a nedves környezet illetve a nem megfelelő tartási és takarmányozási körülmények csökkenthetik. Ezért az antimikrobiális kezelést a környezet higiénijának javítása, például száraz alom biztosítása kell, hogy kísérje.

Enyhe panarícium esetén az antimikrobiális kezelés nem indokolt. Mivel a tularomicin hatékonysága súlyos és krónikus esetekben korlátozottnak bizonyult, ezért alkalmazni csak a fertőző pododermatitisz (panarícium) korai stádiumában lehet.

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

Az állatgyógyászati készítmény csak a beteg állatokból izolált baktériumok érzékenységi vizsgálatának eredménye alapján alkalmazható. Amennyiben ez nem lehetséges, a kezelést a célbaktériumok érzékenységére vonatkozó helyi (regionális, az adott gazdaságra vonatkozó) járványtani információk alapján kell megkezdeni.

Az állatgyógyászati készítmény alkalmazása során figyelembe kell venni a nemzeti és regionális, az antimikrobiális szerek alkalmazására vonatkozó hatósági irányelveket.

A készítmény jellemzőinek összefoglalójában előírtaktól eltérő alkalmazás növelheti a tularomicinnal szemben rezisztens baktériumok előfordulási gyakoriságát, és a lehetséges keresztrezisztencia miatt csökkentheti a más makrolidokkal, linkozamidokkal és sztreptogramin-B-vel végzett kezelés hatékonyságát.

Túlérzékenységi reakció jelentkezése esetén haladéktalanul a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

A tularomicin irritálja a szemet. Ha véletlenül a szembe kerül, tiszta vízzel azonnal ki kell öblíteni.

A tularomicin a bőrrel érintkezve bőrirritációt okozhat. Ha a készítmény véletlenül a bőrre kerül, szappannal és vízzel azonnal le kell mosni.

A készítmény alkalmazása után kezet kell mosni.

Véletlen öninjekciózás esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Az állatgyógyászati készítmény szubkután alkalmazása szarvasmarhán gyakran okoz átmeneti fájdalmat és duzzanatot a beadás helyén, amely 30 napig is fennállhat. Sertésnél és juhnál az izomba történő beadást követően ilyen reakciókat nem lehetett észlelni.

Az injekció beadásának helyén szarvasmarhában és sertésben, nagyon gyakran figyelhetők meg kórszöveti elváltozások kb. 30 napig (beleértve az átmeneti vérbőséget, ödémát, fibrózist és vérzést).

Juhban az intramuszkuláris injekció beadását követően átmeneti és percekben belül megszűnő diszkomfortérzés jelei (fejrázás, a beadás helyének dörzsölése, hátrálás) nagyon gyakran megfigyelhetők.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok szerint a készítmény nem rendelkezik bizonyított teratogén, főtotoxikus vagy maternotoxikus hatással. A tulatromicin vemhesség és laktáció alatti alkalmazásának ártalmatlanságát nem vizsgálták. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem ismert.

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Szarvasmarha

Szubkután alkalmazás

Egyetlen szubkután injekció 2,5 mg tulatromicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml készítmény/40 ttkg mennyiségnek). 300 kg testtömeg fölött az adagot el kell osztani úgy, hogy 7,5 ml-nél több ne kerüljön egy helyre.

Sertés

Intramuszkuális alkalmazás

Egyetlen intramuszkuláris injekció a nyak oldalába 2,5 mg tulatromicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml készítmény/40 ttkg mennyiségnek). 80 kg fölötti testtömeg esetén az adagot úgy kell elosztani, hogy ne fecskendezzünk 2 ml-nél nagyobb mennyiséget egy helyre.

Légzőszervi megbetegedések esetén a kezelést a megbetegedés korai szakaszában ajánlott elvégezni és a kezelés eredményét a beadást követő 48 órában javasolt értékelni. Amennyiben a légzőszervi tünetek nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, vagy visszaesés tapasztalható, akkor a kezelést másik antibiotikummal kell folytatni a klinikai tünetek megszűnéséig.

Juh

Intramuszkuális alkalmazás

Egyetlen intramuszkuláris injekció a nyak izomzatába 2,5 mg tulatromicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml készítmény/40 ttkg mennyiségnek).

A pontos adagolás és az aluldozírozás elkerülése érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni. A többadagos kiszerezéshez -a záródugó főlegesen sok átszúrásának elkerülésére- leszívó tűt vagy sorozatoltó fecskendőt ajánlott használni.

A gumidugó 100 ml térfogatú üveg esetén legfeljebb 80-szor, 250 ml térfogatú üveg esetén legfeljebb 100-szor, 500 ml térfogatú üveg esetén legfeljebb 60-szor szúrható át biztonságosan.

4.10 Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

Szarvasmarhában az ajánlott adag háromszorosának, ötszörösének vagy tízszeresének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető tüneteket lehetett megfigyelni, mint például: nyugtalanság, fejrázás, a padozat kaparása, és a takarmányfölvétel rövid ideig tartó csökkenése. A javasolt adag 5-6-szorosát kapó teheneknél enyhe szívizom-elfajulást állapítottak meg.

10 kg körüli malacokban a terápiás adag három-ötszörösének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető, átmeneti tüneteket – visítás és nyugtalanság – lehetett megfigyelni. Combizomba történő beadáskor sántaságot is észleltek.

Bárányokban (kb. 6 hetes korig) az ajánlott adag háromszorosának vagy ötszörösének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető, átmeneti tüneteket lehetett megfigyelni, mint fejrázás, a beadás helyének dörzsölése, gyakori lefekvés és felkelés, hátrálás és bégetés.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Szarvasmarha

Hús és egyéb ehető szövetek: 22 nap

Sertés

Hús és egyéb ehető szövetek: 13 nap

Juh

Hús és egyéb ehető szövetek: 16 nap

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő állatoknál nem engedélyezett. Nem alkalmazható a várható ellés előtti 2 hónapon belül azoknál a vemhes állatoknál, amelyek emberi fogyasztásra szánt tejet fognak termelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: Antibiotikum szisztémás alkalmazásra, makrolidok

Állatgyógyászati ATC kód: QJ01FA94.

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A tularomicin egy fermentációs eredetű, félszintetikus antimikrobiális szer, a makrolidok csoportjába tartozik. Más makrolidoktól a hosszú hatástartama különbözteti meg, amely részben a három amin csoportjának tulajdonítható és ennél fogva sorolták be triamilid csoportba.

A makrolidok bakteriosztatikus antibiotikumok, és a baktérium riboszóma RNS-éhez való szelektív kötődésük révén gátolják annak fehérjeszintézisét. Hatásukat azáltal fejtik ki, hogy a transzlukációs folyamat során élénkítik a peptidil-tRNS-nek a riboszómáról való leválását.

A tularomicin *in vitro* hatékony a szarvasmarhában előforduló *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis* és *Actinobacillus pleuropneumoniae*, valamint a sertésben előforduló *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* és *Bordetella bronchiseptica* ellen, amik a leggyakoribb légzőszervi kórokozók ezekben a fajokban. Néhány *Histophilus somni* és *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolátum esetében magasabb minimális gátló koncentráció (MIC) értékeket találtak. A fertőző pododermatitist (panarícium) leggyakrabban okozó virulens *Dichelobacter nodosus* ellen a tularomicin hatékonyságát *in vitro* bizonyították.

A tularomicin *in vitro* ugyancsak hatékony a szarvasmarha fertőző keratokonjunktivitiszt (IBK) leggyakrabban okozó baktériummal, a *Moraxella bovis*-szal szemben.

A Klinikai és Laboratóriumi Szabványügyi Intézet (CLSI) ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ érzékenységi és ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ rezisztencia határértéket határozott meg a tularomicin esetében szarvasmarha légúti eredetű *M. haemolytica*, *P. multocida*, és *H. somni* és sertés légúti eredetű *P. multocida* és *B. bronchiseptica* elleni klinikai határértékeként. A sertés légúti eredetű *A. pleuropneumoniae* elleni érzékenységi határérték ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. A CLSI korongdiffúziós módszeren alapuló klinikai határértéket is közzétett a tularomicinra vonatkozóan (CLSI VET08 dokumentuma, 4. kiadás, 2018). A *H. parasuis* esetében nincs elérhető klinikai határérték. Sem az EUCAST, sem a CLSI nem határozott meg a *Mycoplasma* fajok okozta állatgyógyászati fertőzések elleni antibakteriális szerek vizsgálatára vonatkozó standard módszereket, így ezek értelmezése sem elérhető.

A makrolidokkal szembeni rezisztencia a riboszomális RNS-t (rRNS) vagy bizonyos riboszóma fehérjét kódoló gének mutációjával; a 23S rRNS kötőhely enzimikus módosulásával (metiláció), amely általában a linkozamidokkal és a B csoportú sztreptograminokkal szembeni keresztrezisztencia kialakulását eredményezi (MLSB rezisztencia); enzimes inaktiválás révén; vagy makrolid efflux által jöhet létre. Az MLSB rezisztencia lehet alapvető vagy gerjesztett.

Rezisztenciája kromoszomális vagy plazmid kódolású és átvihető is lehet, ha transzpozonokhoz, plazmidokhoz integratív vagy konjugatív elemekhez kapcsolódik. A *Mycoplasma* genom plaszticitását elősegíti továbbá a nagyméretű kromoszóma fragmentumok horizontális transzfere.

Kísérletes vizsgálatokban a tularomicin az antibakteriális hatás mellett immunmoduláns és gyulladáscsökkentő hatást is mutatott. Szarvasmarha és sertés eredetű polimorfonukleáris sejtekben (PMN-ek, neutrofilok) a tularomicin támogatja az apoptózist (programozott sejthalál) és az apoptózis sejt makrofágok általi eliminálását a szervezetből. Csökkenti a leukotrién-B4 és a CXCL-8 gyulladást mediátorok képződését, illetve indukálja a gyulladáscsökkentő és a gyulladás megszüntetésében szerepet játszó lipíd, a lipoxin-A4 termelődését.

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

Egyetlen 2,5 mg/ttkg adag bőr alá juttatása esetén szarvasmarhában a tularomicin farmakokinetikai profilját a gyors és kiterjedt felszívódás, az ezt követő nagyfokú eloszlás és a lassú kiürülés jellemzi. A maximális plazma koncentráció ($C_{\max}$) hozzávetőleg 0,5 $\mu\text{g/ml}$; ez az érték kb. 30 perccel a beadás után ($T_{\max}$) alakul ki. A tüdő homogenizátumban a tularomicin koncentráció jelentősen magasabb értéket ér el, mint a plazmában.

Bizonyított tény, hogy a tularomicin alapvetően a neutrofil és az alveoláris makrofágokban akkumulálódik. Mindamelllett, a tularomicin *in vivo* koncentrációja a fertőzés helyén, a tüdőben nem ismert. Általános eloszlás tekintetében a csúcskoncentrációt lassú csökkenés követi 90 órás plazmafelezési idővel ($t_{1/2}$). A plazmafehérjéhez való kötődés alacsony, kb. 40%. A vénás beadást követően megállapított stacionárius térfogat eloszlás (V_{ss}) 11 l/kg volt. Szubkután beadást követően szarvasmarhában a tularomicin biológiai értékesülése kb. 90%-os volt.

Sertésben egyetlen 2,5 mg/ttkg adag izomba adása esetén a tularomicin farmakokinetikai profilját szintén a gyors és kiterjedt felszívódás, az ezt követő nagyfokú eloszlás és a lassú kiürülés jellemzi. A maximális plazmakoncentráció ($C_{\max}$) hozzávetőleg 0,6 $\mu\text{g/ml}$ volt; ezt az értéket kb. 30 perccel a beadás után ($T_{\max}$) érte el. A tüdő homogenizátumban a tularomicin koncentráció jelentősen magasabb volt mint a plazmában. Bebizonyosodott, hogy a tularomicin alapvetően a neutrofil és az alveoláris makrofágokban akkumulálódik. Mindamelllett, a tularomicin *in vivo* koncentrációja a fertőzés helyén, a tüdőben nem ismert. Általános eloszlás tekintetében a csúcskoncentrációt lassú csökkenés követi 91 órás plazmafelezési idővel ($t_{1/2}$). A plazmafehérjéhez való kötődés alacsony, kb. 40%. A vénás beadást követően megállapított stacionárius térfogat eloszlás (V_{ss}) 13,2 l/kg volt. Intramuszkuláris beadást követően a sertésben a tularomicin biológiai értékesülése kb. 88%-os volt.

Juhban egyetlen 2,5 mg / ttkg adagban intramuszkulárisan adott tularomicin maximális plazmakoncentrációja ($C_{\max}$) 1,19 µg/ml, 15 perccel a beadás után ($T_{\max}$) alakult ki, 69,7 óras plazmafelezési idővel ($t_{1/2}$). A plazmafehérjéhez kötődés mértéke 60-75%. Az intravénás beadást követően az állandósult plazmaszint idején megállapított megoszlási térfogat (V_{ss}) 31,7 l/kg volt. Intramuszkuláris beadást követően juhban a tularomicin biológiai értékesülése 100%-os volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Monotioglicerín
Propilénglikol
Citromsav
Hígított sósav (a pH-beállításához)
Nátrium-hidroxid (a pH-beállításához)
Víz, injekcióhoz való

6.2 Főbb inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 3 év
A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 28 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

Elsődleges csomagolás:
50 ml, 100 ml, 250 ml, 500 ml polipropilén palackban, brómbutil dugóval és alumínium zárókupakkal.
100 ml és 250 ml I-es típusú injekciós üvegben, brómbutil dugóval és alumínium zárókupakkal.

Az 500 ml-es kiszerelés sertések és juhok kezelésére nem használható!

Másodlagos csomagolás

Kartondobozban:

1 db 50 ml-es polipropilén palack kartondobozban, 192 doboz gyűjtőcsomagolásban.
1 db 100 ml-es polipropilén palack kartondobozban, 120 doboz gyűjtőcsomagolásban.
1 db 250 ml-es polipropilén palack kartondobozban, 60 doboz gyűjtőcsomagolásban.
40 db 500 ml-es polipropilén palack gyűjtőcsomagolásban.
1 db 100 ml-es injekciós üveg kartondobozban, 60 doboz gyűjtőcsomagolásban.
1 db 250 ml-es injekciós üveg kartondobozban, 30 doboz gyűjtőcsomagolásban

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

DRPG Kft.

2000 Szentendre, Petyina utca 4.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

4296/1/21 NÉBIH ÁTI (50 ml PP palack)

4296/2/21 NÉBIH ÁTI (100 ml PP palack)

4296/3/21 NÉBIH ÁTI (250 ml PP palack)

4296/4/21 NÉBIH ÁTI (500 ml PP palack)

4296/5/21 NÉBIH ÁTI (100 ml injekciós üveg)

4296/6/21 NÉBIH ÁTI (250 ml injekciós üveg)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. november 30.

10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

2021. november 30.

**A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
TILALMAK**

Nem értelmezhető.