

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

Labixcin, 100 mg/ml,
otopina za injekciju, za goveda, svinje i ovce
KLASA: UP/I-322-05/23-01/775
URBROJ: 525-09/584-23-3
ES/V/0423/001/DC

Ministarstvo poljoprivrede
studenj 2023.

ODOBRENO

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Labixxin, 100 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda, svinje i ovce

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sadrži:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 100 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka	Kvantitativni sastav ako su te informacije bitne za pravilnu primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda
Monotioglicerol	5,00 mg
Propilenglikol	
Citratna kiselina	
Kloridna kiselina, razrijeđena (za korekciju pH vrijednosti)	
Natrijev hidroksid	
Voda za injekcije	

Bistra bezbojna do blago žuta ili blago ružičasta otopina, bez vidljivih čestica.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Govedo, svinja i ovca.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Goveda

Liječenje respiratorne bolesti goveda (engl. *Bovine respiratory disease*, BRD) uzrokovane s *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis* osjetljivim na tulatromicin te njeno sprječavanje u ugroženih životinja u zaraženom stadu (metafilaksa). Prije primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda (VMP) bolest mora biti potvrđena u stadu.

Liječenje zaraznog keratokonjunktivitisa goveda (engl. *Infectious bovine keratoconjunctivitis*, IBK) uzrokovanog s bakterijom *Moraxella bovis* osjetljivom na tulatromicin.

Svinje

Liječenje respiratorne bolesti svinja (engl. *Swine respiratory disease*, SRD) uzrokovane s *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* osjetljivim na tulatromicin te njeno sprječavanje u ugroženih životinja u zaraženom stadu (metafilaksa). Prije primjene VMP-a bolest mora biti potvrđena u stadu. VMP se smije primijeniti samo ako se pojava simptoma bolesti u svinja očekuje unutar 2 do 3 dana.

Ovce

Liječenje rane faze zaraznog pododermatitisa (zarazne šepavosti ovaca) uzrokovanog s patogenim sojevima *Dichelobacter nodosus*, koje zahtijeva sustavno liječenje.

Labixxin, 100 mg/mL
otopina za injekciju, za goveda, svinje i ovce
KLASA: U P I-322-05 23-01 775
URBROJ: 525-09 584-23-3
ES/V/0423/001/DC

Ministarstvo poljoprivrede
studeni 2023
ODOBRANO

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili na bilo koju pomoćnu tvar.

3.4 Posebna upozorenja

Križna rezistencija se javlja na tulatromicin i druge makrolidne antibiotike. VMP se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja, kao što su linkozamidni ili drugi makrolidni antibiotici.

Ovce:

Razni čimbenici, kao što su vlažnost okoliša te neodgovarajuće upravljanje farmom, mogu smanjiti učinkovitost liječenja zarazne šepavosti ovaca primjenom antimikrobnih tvari. Stoga liječenje zarazne šepavosti ovaca treba kombinirati s drugim mjerama, kao što je osiguravanje suhog okoliša.

Primjena antibiotika u slučajevima benigne zarazne šepavosti ovaca se ne smatra prikladnom. S obzirom da je tulatromicin pokazao ograničenu učinkovitost u liječenju ovaca s težim kliničkim znakovima ili kronične zarazne šepavosti ovaca, treba ga primjenjivati samo u ranoj fazi zarazne šepavosti ovaca.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjenu VMP-a treba temeljiti na rezultatima ispitivanja osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na lokalnim (regija, farma) epizootiološkim podacima o osjetljivosti ciljnih bakterija.

Prilikom primjene VMP-a treba uzeti u obzir nacionalne i lokalne propise o primjeni antimikrobnih tvari.

Prvi izbor za liječenje bi trebao biti antibiotik za čiju primjenu postoji manji rizik da će dovesti do razvoja rezistencije, odnosno antibiotik niže kategorije prema AMEG-u (engl. *Antimicrobial advice ad hoc expert group* - EMA), u slučaju kada ispitivanje osjetljivosti ukazuje da bi navedeni antibiotik bio djelotvoran.

Ako primjena VMP-a nije u skladu s uputama navedenim u sažetku opisa svojstava, može se povećati učestalost bakterija rezistentnih na tulatromicin i može se smanjiti djelotvornost liječenja s linkozamidnim i drugim makrolidnim antibioticima te sastreptograminima iz skupine B, zbog moguće pojave križne rezistencije.

U slučaju pojave reakcije preosjetljivosti odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Tulatromicin izaziva nadražaj očiju. U slučaju nehotećnog kontakta VMP-a s očima, odmah ih treba oprati čistom vodom.

Tulatromicin nakon kontakta s kožom može izazvati reakciju preosjetljivosti, koja se primjerice može očitovati crvenilom kože (eritem) i/ili dermatitisom. U slučaju nehotećnog kontakta VMP-a s kožom, izložene dijelove odmah treba oprati vodom i sapunom.

Nakon primjene VMP-a treba oprati ruke.

U slučaju da se VMP nehoteće samoinjicira, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon nehotećnog izlaganja VMP-u (npr. pojava svrbeža, otežanog disanja, osipa, otekline lica, mučnine, povraćanja) treba započeti odgovarajuće liječenje. Odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

Labixxin, 100 mg/mL

otopina za injekciju, za goveda, svinje i ovce

KLASA: UP-I-322-05/23-01/775

URBROJ: 525-09.584-23-3

ES/V/0423/001/DC

Ministarstvo poljoprivrede

studeni 2023.

ODOBRENO

3.6 Štetni događaji

Goveda:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Reakcije na mjestu primjene (bol, oteklina, kongestija, edem, fibroza i krvarenje) ¹
----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------

¹mogu potrajati do 30 dana.

Svinje:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Reakcije na mjestu primjene (kongestija, edem, fibroza i krvarenje) ¹
----------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------

¹mogu potrajati do 30 dana.

Ovce:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Znakovi nelagode (tresenje glavom, trljanje mjesta primjene, uzmicanje) ¹
----------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

¹Ovi znakovi nestaju u roku nekoliko minuta.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti VMP-a. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinaru, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili njegovom lokalnom predstavniku ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u odjeljku 16 upute o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Laboratorijskim pokusima na štakorima i kunićima nije dokazan teratogeni, fetotoksični ili maternotoksični učinak. Nije ispitana neškodljivost VMP-a za vrijeme graviditeta i laktacije. Primijeniti tek nakon što odgovorni veterinar procijeni omjer koristi i rizika.

3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Nisu poznate.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Potkožna primjena: goveda.

Primjena u mišić: svinje, ovce.

Goveda:

Potkožna primjena.

Jednokratnu dozu 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (odgovara 1 mL VMP-a/40 kg tjelesne težine) treba primijeniti injekcijom potkožno. Za liječenje goveda tjelesne težine veće od 300 kg propisanu dozu treba razdijeliti tako da se na jedno mjesto primijeni najviše 7,5 mL VMP-a.

Svinje:

Primjena u mišić.

Jednokratnu dozu 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (odgovara 1 mL VMP-a/40 kg tjelesne težine) treba primijeniti injekcijom u mišiće vrata.

Za liječenje svinja tjelesne težine veće od 80 kg propisanu dozu treba razdijeliti tako da se na jedno mjesto primijeni najviše 2 mL VMP-a.

U svim slučajevima respiratornih bolesti preporučuje se liječenje životinja u ranoj fazi bolesti i procjena kliničkog odgovora unutar 48 sati nakon početka liječenja. Ako simptomi respiratorne bolesti potraju ili se pojačaju, ili ako se ponovno pojave, način liječenja treba promijeniti primjenom drugog antibiotika i liječenje treba nastaviti prema uputi do nestanka simptoma.

Ovce:

Primjena u mišić.

Jednokratnu dozu 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (odgovara 1 mL VMP-a/40 kg tjelesne težine) treba primijeniti injekcijom u mišić vrata.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje i izbjeglo davanje premale doze, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu. Kako bi se izbjeglo prekomjerno probadanje čepa, pri istovremenom liječenju grupe životinja se preporučuje za punjenje štrcaljki koristiti jednu iglu zabodenu u čep ili automatsku štrcaljku.

Čep bočice se smije probosti iglom najviše 40 puta.

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

Nakon primjene trostruke, peterostruke ili deseterostruke propisane doze govedima primijećene su prolazne reakcije povezane s nelagodom na mjestu primjene, a uključuju nemir, tresenje glavom, grebanje papkom po tlu i kratkotrajno smanjeni unos hrane. Nakon primjene peterostruke do šesterostruke propisane doze govedima primijećena je i blaga degeneracija miokarda.

Nakon primjene trostruke ili peterostruke propisane doze odojcima tjelesne težine približno 10 kg primijećene su prolazne reakcije povezane s nelagodom na mjestu primjene, a uključuju pretjerano glasanje i nemir. Nakon primjene u mišić stražnje noge primijećeno je i šepanje.

Nakon primjene trostruke ili peterostruke propisane doze janjadi (u dobi približno 6 tjedana) primijećene su prolazne reakcije povezane s nelagodom na mjestu primjene, a uključuju hodanje unatrag, tresenje glavom, trljanje mjesta injekcije, ležanje i ustajanje te blejanje.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Goveda (meso i iznutrice): 22 dana.

Svinje (meso i iznutrice): 13 dana.

Ovce: (meso i iznutrice): 16 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.

Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog porođaja.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd:

QJ01FA94.

Labixxin, 100 mg/mL,
otopina za injekciju, za goveda, svinje i ovce
KLASA: UP-1-322-05-23-01-775
URBROJ: 525-09-584-23-3
ES/V/0423/001/DC

Ministarstvo poljoprivrede

studenj 2023.
ODOBRENO

4.2 Farmakodinamika

Tulatromicin je polusintetski makrolidni antibiotik koji potječe od proizvoda dobivenog fermentacijom. U odnosu na mnoge druge makrolide tulatromicin ima dugotrajno djelovanje koje je djelomično posljedica tri amino skupine u njegovoj strukturi. Stoga je kemijski klasificiran u podskupinu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici i sprječavaju sintezu važnih proteina bakterija zbog selektivnog vezanja na ribosomsku RNK. Djeluju tako što potiču odvajanje peptidil-tRNK od ribosoma tijekom procesa translukacije.

Tulatromicin *in vitro* djeluje protiv *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, odnosno patogeni koji su najčešće povezani s respiratornim bolestima goveda i svinja. Povećane vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene su za neke izolate *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Također je utvrđeno da tulatromicin *in vitro* djeluje protiv patogenih sojeva *Dichelobacter nodosus* (*vir*) koji je najčešći uzročnik pododermatitisa ovaca (zarazne šepavosti ovaca).

Tulatromicin *in vitro* djeluje i protiv *Moraxella bovis* koja je najčešći uzročnik zaraznog keratokonjunktivitisa goveda.

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) odredio je granične vrijednosti (MIK) tulatromicina za izolate *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni* podrijetlom iz dišnog sustava goveda te za izolate *P. multocida* i *B. bronchiseptica* podrijetlom iz dišnog sustava svinja u kliničkim slučajevima infekcije. MIK za osjetljive izolate je $\leq 16 \mu\text{g/mL}$, a za rezistentne izolate $\geq 64 \mu\text{g/mL}$. MIK za osjetljive izolate *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja je $\leq 64 \mu\text{g/mL}$. CLSI je granične vrijednosti za MIK tulatromicina odredio na temelju disk-difuzijske metode (dokument VET08 CLSI-a, 4. izdanje, 2018.). Nisu određene granične vrijednosti MIK za *H. parasuis* u kliničkim slučajevima infekcije. Ni Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing*, EUCAST) niti CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv mikoplazmi izoliranih iz životinja te stoga nisu ni određene granične vrijednosti MIK.

Rezistencija na makrolidne antibiotike može se razviti: zbog mutacija gena koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine, zbog enzimatske promjene (metilacije) ciljnog mjesta 23S rRNK, što obično uzrokuje križnu rezistenciju i na linkozamidne antibiotike i streptogramine iz skupine B (rezistencija na MLSB), zatim zbog inaktivacije enzima ili zbog istiskivanja makrolidnih antibiotika iz stanice (efluks pumpa). Rezistencija na MLSB može biti urođena ili stečena. Mehanizmi rezistencije mogu biti kodirani na kromosomu ili plazmidu te se mogu prenijeti ako su geni koji ih kodiraju povezani s transpozonomima ili plazmidima, odnosno s integracijskim i konjugacijskim elementima. Genskoj promjenjivosti mikoplazmi također pridonosi horizontalni prijenos velikih kromosomskih fragmenata.

Eksperimentalna ispitivanja su osim antimikrobnog djelovanja tulatromicina pokazala i njegovo imunomodulacijsko te protuupalno djelovanje. U polimorfonuklearnim stanicama (neutrofilima) goveda i svinja tulatromicin pospješuje apoptozu (programiranu smrt stanice) i uklanjanje apoptoičnih stanica pomoću makrofaga. Tulatromicin također smanjuje proizvodnju protuupalnih medijatora, odnosno leukotriena B4 i CXCL-8 te potiče tvorbu protuupalnog lipida koji pospješuje smanjenje upale, odnosno lipoksina A4.

4.3 Farmakokinetika

Farmakokinetička ispitivanja tulatromicina u goveda, nakon jednokratne primjene doze 2,5 mg/kg tjelesne težine potkožno, pokazala su brzu i opsežnu apsorpciju, opsežnu distribuciju i sporu eliminaciju. Najveća koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno $0,5 \mu\text{g/mL}$ i postignuta je za približno 30 minuta (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno veće od onih u plazmi. Postoje čvrsti dokazi da se tulatromicin opsežno nakuplja u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća *in vivo* nije

Labixxin, 100 mg/ml

otopina za injekciju, za goveda, svinje i ovce

KLASA: UP-1-322-05-23-01/775

URBROJ: 525-09-584-23-3

ES/V/0423/001/DC

6/22

Ministarstvo poljoprivrede

studenti 2023

ODOBRENO

poznata. Nakon postizanja najvećih koncentracija u plazmi utvrđeno je sporo smanjivanje sistavne izloženosti, a prividno poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) u plazmi bilo je 90 sati. Vežanje na proteine plazme bilo je slabo, približno 40 %. Nakon primjene u venu volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) bio je 11 L/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon potkožne primjene govedima bila je približno 90 %.

Farmakokinetička ispitivanja tulatromicina u svinja, nakon jednokratne primjene doze 2,5 mg/kg tjelesne težine u mišić, također su pokazala brzu i opsežnu apsorpciju, opsežnu distribuciju i sporu eliminaciju. Najveća koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,6 $\mu\text{g/mL}$ i postignuta je za približno 30 minuta (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno veće od onih u plazmi. Postoje čvrsti dokazi da se tulatromicin opsežno nakuplja u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća *in vivo* nije poznata. Nakon postizanja najvećih koncentracija u plazmi utvrđeno je sporo smanjivanje sistavne izloženosti, a prividno poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) bilo je približno 91 sat. Vežanje na proteine plazme bilo je slabo, približno 40 %. Nakon primjene u venu volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) bio je 13,2 L/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon primjene svinjama u mišić bila je približno 88 %.

Farmakokinetička ispitivanja tulatromicina u ovaca, nakon jednokratne primjene doze 2,5 mg/kg tjelesne težine u mišić, pokazala su da je najveća koncentracija u plazmi (C_{max}) 1,19 $\mu\text{g/mL}$ postignuta za približno 15 minuta (T_{max}), a poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) bilo je 69,7 sati.

Vežanje na proteine plazme bilo je približno 60 - 75 %. Nakon primjene u venu volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) bio je 31,7 L/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon primjene u mišić bila je 100%.

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj VMP se ne smije miješati s drugim VMP-ima.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti VMP-a kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 28 dana.

5.3 Posebne mjere čuvanja

Ovaj VMP nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Primarno pakiranje: staklena bočica tipa I zatvorena klorobutil gumenim čepom obloženim fluoropolimerom i aluminijskom kapicom.

Veličine bočica: 20 mL, 50 mL, 100 mL, 250 mL.

Veličine pakiranja:

Kartonska kutija koja sadržava jednu bočicu veličine 20 mL.

Kartonska kutija koja sadržava jednu bočicu veličine 50 mL.

Kartonska kutija koja sadržava jednu bočicu veličine 100 mL.

Kartonska kutija koja sadržava jednu bočicu veličine 250 mL.

Labixxin, 100 mg/mL

otopina za injekciju, za goveda, svinje i ovce

KLASA: UP/1-322-05/23-01/775

URBROJ: 525-09/584-23-3

ES/V/0423/001/DC

Ministarstvo poljoprivrede

studeni 2023.

ODOBRENO

Kartonska kutija koja sadržava 12 bočica veličine 20 mL.
Kartonska kutija koja sadržava 12 bočica veličine 50 mL.
Kartonska kutija koja sadržava 10 bočica veličine 100 mL.
Kartonska kutija koja sadržava 10 bočica veličine 250 mL.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

VMP-i se ne smiju odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.
Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene VMP-e ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični VMP.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Labiana Life Sciences, S.A.

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/23-01/775

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. studenoga 2023. godine

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

VMP se izdaje na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom VMP-u dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).