

# VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

## V/DCP/21/0031

### 1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

DORAXX 100 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, cūkām un aitām

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur:

**Aktīvā viela:**

Tulatromicīns 100 mg

**Palīgviela:**

Monotioglicerīns 5 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums bez redzamām daļiņām.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1 Mērķa sugas

Liellopi, cūkas un aitas.

#### 4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

##### Liellopiem

Liellopu respiratoro slimību (LRS) ārstēšanai un metafīlaksei, ko ierosina pret tulatromicīnu jutīgas *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* un *Mycoplasma bovis*. Pirms veterināro zāļu lietošanas ir jānosaka slimības klātbūtne ganāmpulkā.

Govju infekciozā keratokonjunktivīta (GIK) ārstēšanai, ko ierosina pret tulatromicīnu jutīgas *Moraxella bovis*.

##### Cūkām

Cūku respiratoro slimību (CRS) ārstēšanai un metafīlaksei, ko ierosina pret tulatromicīnu jutīgas *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* un *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica*. Pirms veterināro zāļu lietošanas ir jānosaka slimības klātbūtne ganāmpulkā. Veterinārās zāles lietot tikai tādos gadījumos, kad cūkām slimības attīstība paredzama 2-3 dienu laikā.

##### Aitām

Sistēmiskai infekciozā pododermatīta (nagu puves) ārstēšanai agrīnā stadijā, ko ierosina virulentās *Dichelobacter nodosus*.

#### 4.3 Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret makrolīdu grupas antibiotikām vai pret kādu no palīgvielām.

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Veidojas krusteniskā rezistence ar citiem makrolīdiem. Nelietot vienlaicīgi ar antibakteriāliem līdzekļiem, kam ir līdzīgs darbības mehānisms, kā piemēram, citi makrolīdi vai linkozamīdi.

##### Aitas:

Nagu puves antibakteriālās ārstēšanas iedarbību var mazināt citi faktori, piemēram, mitri apkārtējās vides apstākļi un neatbilstoša dzīvnieku turēšana. Šī iemesla dēļ nagu puves ārstēšana jāveic vienlaicīgi ar citiem ganāmpulka labturības uzlabošanas pasākumiem, piemēram, nodrošinot sausu apkārtējo vidi.

Vieglas nagu puves ārstēšana ar antibiotikām nav lietderīga. Nopietnu klīnisko pazīmju vai hroniskas nagu puves gadījumā aitām tulatromicīns uzrādīja daļēju iedarbību, tāpēc to lietot tikai agrīnā nagu puves stadijā.

#### 4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

##### Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Šo veterināro zāļu lietošana jāpamato ar no dzīvnieka izolētu baktēriju jutības testa rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jāpamato ar vietējo (reģionālo, novietnes līmeņa) epidemioloģisko informāciju par mērķa baktēriju jutību.

Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi.

Lietojot veterinārās zāles atšķirīgi no zāļu aprakstā dotajiem norādījumiem, var palielināties baktēriju izplatība, kuras rezistentas pret tulatromicīnu, un pavājināties ārstēšanas efektivitāte ar citām makrolīdu, linkozamīdu un B grupas streptogramīnu antibiotikām iespējamās krusteniskās rezistences dēļ.

Ja rodas pastiprinātas jutības reakcija, nekavējoties uzsākt atbilstošu ārstēšanu.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai  
Tulatromicīns ir kairinošs acīm. Ja notikusi nejauša nokļūšana acīs, nekavējoties skalot acis ar tīru ūdeni.

Nokļūstot uz ādas, tulatromicīns var izraisīt pastiprinātas jutības reakcijas. Ja notikusi nejauša saskare ar ādu, nekavējoties mazgāt ādu ar ūdeni un ziepēm.

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

Ja notikusi nejauša (gadījuma rakstura) pašinjicēšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

#### 4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Šo veterināro zāļu subkutāna ievadīšana liellopiem bieži izraisa pārejošu sāpju reakciju un lokālu audu pietūkumu injekcijas vietā, kas var saglabāties līdz 30 dienām. Šādas reakcijas netika novērotas cūkām un aitām pēc intramuskulāras ievadīšanas.

Liellopiem un cūkām ļoti bieži novēro patomorfoloģiskas izmaiņas injekcijas vietā (tostarp atgriezenisks asinsvadu nosprostošanās, tūska, fibroze un hemorāģijas) aptuveni 30 dienas pēc injekcijas.

Aitām ļoti bieži novēro pārejošas diskomforta pazīmes (galvas purināšana, injekcijas vietas berzēšana, kāpšanās atpakaļ) pēc intramuskulāras injekcijas. Šīs pazīmes pazūd dažu minūšu laikā.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);

- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10 000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

#### **4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā**

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta teratogēna, fetotoksiska vai maternotoksiska iedarbība. Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums grūsnības un laktācijas laikā. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

#### **4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav zināma.

#### **4.9 Devas un lietošanas veids**

##### Liellopiem

Subkutānai lietošanai.

Vienreizēja subkutāna injekcija devā 2,5 mg tulatromicīna/kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/40 kg ķermeņa svara). Liellopu ārstēšanai, kuru ķermeņa svars ir virs 300 kg, zāļu devu sadalīt tā, lai vienā injekcijas vietā ievadītu ne vairāk kā 7,5 ml.

##### Cūkām

Intramuskulārai lietošanai.

Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla apvidū devā 2,5 mg tulatromicīna/kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/40 kg ķermeņa svara).

Cūku ārstēšanai, kuru ķermeņa svars ir virs 80 kg, zāļu devu sadalīt tā, lai vienā injekcijas vietā ievadītu ne vairāk kā 2 ml.

Jebkuru respiratoro slimību gadījumā ir ieteicams ārstēt dzīvniekus slimības sākuma stadijās un novērtēt atbildes reakciju 48 stundas pēc injekcijas. Ja respiratoro slimību klīniskie simptomi saglabājas, pastiprinās vai recidivē, ārstēšana ir jāmaina, lietojot citas antibiotikas, un jāturpina līdz klīniskie simptomi izzūd.

##### Aitām

Intramuskulārai lietošanai.

Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla apvidū devā 2,5 mg tulatromicīna/kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml/40 kg ķermeņa svara).

Lai nodrošinātu pareizas zāļu devas ievadīšanu un novērstu nepietiekamas devas lietošanu, dzīvnieka ķermeņa svars ir jānosaka pēc iespējas precīzāk.

Vairākdevu flakoniem ieteicams lietot aspirācijas adatu vai daudzdevu šļirci, lai novērstu pārmērīgu flakona aizbāžņa caurduršanu.

100 ml flakona vāciņu var droši caurdurt līdz 25 reizēm un 250 ml flakona vāciņu – līdz 50 reizēm.

#### **4.10 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams**

Liellopiem pēc trīskārtīgas, pieckārtīgas un desmitkārtīgas devas ievadīšanas tika novērotas pārejošas pazīmes, kas saistītas ar diskomfortu injekcijas vietā, tostarp nemiers, galvas purināšana, zemes kārpīšana un īslaicīgi samazināta barības uzņemšana. Liellopiem, kuri saņēma 5 – 6 reizes lielāku devu par ieteikto, tika novērota viegla miokarda deģenerācija.

Jauncūkām ar ķermeņa svaru aptuveni 10 kg pēc trīskārtīgas vai pieckārtīgas devas ievadīšanas tika novērotas pārejošas pazīmes, kas saistītas ar diskomfortu injekcijas vietā, tostarp pārmērīga kvieksana un nemiers. Tika novērots arī klibums, ja injekcija bija veikta pakalķājas muskulatūrā.

Jēriem (aptuveni 6 nedēļas veciem) pēc trīskārtīgas vai pieckārtīgas devas ievadīšanas tika novērotas pārejošas pazīmes, kas saistītas ar diskomfortu injekcijas vietā, tostarp kāpšanās atpakaļ, galvas purināšana, injekcijas vietas berzēšana, nogulšanās un celšanās augšā, blēšana.

#### 4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Liellopiem (gaļai un blakusproduktiem): 22 dienas.

Cūkām (gaļai un blakusproduktiem): 13 dienas.

Aitām (gaļai un blakusproduktiem): 16 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai dzīvniekiem, kuru pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

Nelietot grūsniem dzīvniekiem 2 mēnešus pirms gaidāmajām dzemdībām, ja šo dzīvnieku pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

## 5. FARMAKOLOĢISKAS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriāli līdzekļi, makrolīdi.

ATĶ vet kods: QJ01FA94.

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Tulatromicīns ir pussintētiska fermentācijas ceļā iegūta makrolīdu grupas antibakteriāla viela. No citām makrolīdu grupas antibiotikām tulatromicīns atšķiras ar to, ka tam piemīt ilgstoša iedarbība, daļēji dēļ tā, ka tas satur trīs amīnu grupas. Tādējādi tas tiek klasificēts triamīlīdu ķīmiskajā apakšgrupā.

Makrolīdi ir antibiotikas ar bakteriostatisku iedarbību, kas kavē neaizvietojamu olbaltumvielu sintēzi, selektīvi piesaistoties baktēriju ribosomu RNS. Makrolīdi stimulē peptidil-tRNS atdalīšanos no ribosomas translokācijas procesa laikā.

*In vitro* tulatromicīns iedarbojas pret *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* un *Mycoplasma bovis*, un *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica* patogēnām baktērijām, kuras visbiežāk izraisa attiecīgi govju un cūku respiratorās slimības. Dažiem *Histophilus somni* un *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolātiem ir konstatēts palielināts minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) līmenis. Pierādīta *in vitro* iedarbība pret *Dichelobacter nodosus* (*vir*) patogēnajām baktērijām, kuras visbiežāk izraisa infekciozo pododermatītu (nagu puvi) aitām.

Tulatromicīnam arī piemīt *in vitro* iedarbība pret *Moraxella bovis*, kuras izraisa infekciozo govju keratokonjunktivītu (GIK).

Klīnisko un laboratorijas standartu institūts (CLSI) noteicis tulatromicīna MIK klīniskās robežvērtības pret *M. haemolytica*, *P. multocida*, un *H. somni* no liellopu elpceļiem un *P. multocida* un *B. bronchiseptica* no cūku elpceļiem kā  $\leq 16$   $\mu\text{g/ml}$  uzņēmīgu un  $\geq 64$   $\mu\text{g/ml}$  rezistentu.

MIK pret *A. pleuropneumoniae* no cūku elpceļiem noteikta kā  $\leq 64$   $\mu\text{g/ml}$  uzņēmīga. CLSI publicējis arī tulatromicīna klīniskās robežvērtības, pamatojoties uz disku difūzijas metodi (CLSI VET08, 4. vers., 2018). *H. parasuis* klīniskās robežvērtības nav pieejamas. Ne EUCAST, ne CLSI nav izstrādājis standarta metodes antibakteriālu līdzekļu pārbaudīšanai pret veterinārajām *Mycoplasma* ģintīm, un tādējādi nav noteikti nekādi interpretācijas kritēriji.

Rezistence pret makrolīdiem var veidoties mutācijas rezultātā gēnos, kuri kodē ribosomu RNS (rRNS) vai dažas ribosomu olbaltumvielas; fermentatīvi modificējot (metilējot) 23S rRNS mērķa vietā, kas parasti izraisa krusteniskās rezistences veidošanos pret linkozamīdiem un B streptogramīniem (MLS<sub>B</sub> rezistence); fermentu inaktivācijas rezultātā; vai makrolīdu darbības izbeigšanās dēļ. MLS<sub>B</sub> rezistence var būt strukturāla vai induktīva.

Rezistence var būt hromosomāla vai plazmīdu kodēta, un tā var būt pārnesama, ja tā ir saistīta ar transpozoniem, plazmīdām, integrējošiem un konjugatīviem elementiem. Turklāt *Mycoplasma* genoma plastiku pastiprina lielu hromosomu fragmentu horizontāla pārnese.

Papildus antibakteriālām īpašībām eksperimentālajos pētījumos tulatromicīns uzrāda imūnmodulējošu un pretiekaisuma iedarbību. Gan liellopu, gan cūku polimorfonukleārajās šūnās (PMN; neitrofili) tulatromicīns veicina apoptozi (programmētu šūnu bojāeju) un atbrīvošanos no makrofāgu iznīcinātajām šūnām. Tas mazina iekaisumu veicinošo mediatoru leikotriēnu B4 un CXCL-8 un mudina pretiekaisuma lipīda lipoksīna A4 veidošanos.

## 5.2 Farmakokinētiskie dati

Liellopiem, ievadot tulatromicīnu vienas subkutānas injekcijas veidā devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara, farmakokinētiskie dati liecina par strauju un plašu zāļu absorbciju, kam seko augsta izplatīšanās un lēna zāļu izdalīšanās. Maksimālā plazmas koncentrācija ( $C_{max}$ ) bija aptuveni 0,5 µg/ml, kas tika sasniegta aptuveni 30 minūšu laikā pēc ievadīšanas ( $T_{max}$ ). Tulatromicīna koncentrācija plaušu homogenātā bija ievērojami augstāka nekā plazmā. Ir ievērojama tulatromicīna kumulācija neitrofilos un alveolu makrofāgos. Tomēr *in vivo* tulatromicīna koncentrācija infekcijas vietā plaušās nav zināma. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas seko lēna tulatromicīna sistēmiskā līmeņa samazināšanās, eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) plazmā ir aptuveni 90 stundas. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija zema, aptuveni 40%. Pēc intravenozas ievadīšanas izplatīšanās tilpums stabilā stāvoklī ( $V_{ss}$ ) bija 11 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas liellopiem bija aptuveni 90%.

Cūkām, ievadot tulatromicīnu vienas intramuskulāras injekcijas veidā devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara, farmakokinētiskie dati liecina par strauju un plašu absorbciju, kam seko augsta zāļu izplatīšanās un lēna izdalīšanās. Maksimālā plazmas koncentrācija ( $C_{max}$ ) bija aptuveni 0,6 µg/ml, kas tika sasniegta aptuveni 30 minūšu laikā pēc ievadīšanas ( $T_{max}$ ). Tulatromicīna koncentrācija plaušu homogenātā bija ievērojami augstāka nekā plazmā. Ir ievērojama tulatromicīna kumulācija neitrofilos un alveolu makrofāgos. Tomēr, *in vivo* tulatromicīna koncentrācija infekcijas vietā plaušās nav zināma. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas seko lēna tulatromicīna sistēmiskā līmeņa samazināšanās, eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) plazmā ir aptuveni 91 stunda. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija zema, aptuveni 40%. Pēc intravenozas ievadīšanas izplatīšanās tilpums stabilā stāvoklī ( $V_{ss}$ ) bija 13,2 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc intramuskulāras ievadīšanas cūkām bija aptuveni 88%.

Aitām, ievadot tulatromicīnu vienas intramuskulāras injekcijas veidā devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara, farmakokinētiskie dati liecina, ka maksimālā plazmas koncentrācija ( $C_{max}$ ), aptuveni 1,19 µg/ml, tiek sasniegta aptuveni 15 minūšu laikā pēc zāļu ievadīšanas ( $T_{max}$ ) un eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) plazmā bija aptuveni 69,7 stundas. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija aptuveni 60-75%. Pēc intravenozas ievadīšanas izplatīšanās tilpums stabilā stāvoklī ( $V_{ss}$ ) bija 31,7 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc intramuskulāras ievadīšanas aitām bija aptuveni 100%.

## 6. FARMACEITISKA INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

Monotioglicerīns  
Propilēnglikols  
Citronskābe  
Sālsskābe, atšķaidīta (pH regulēšanai)  
Nātrija hidroksīds (pH regulēšanai)  
Ūdens injekcijām

### 6.2 Būtiska nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, šīs veterinārās zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

### 6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 30 mēneši.  
Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

#### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

#### **6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs**

I tipa caurspīdīgs stikla flakons ar fluoropolimēra pārklājuma brombutila gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Iepakojuma izmērs:

Kartona kaste ar vienu 100 ml flakonu.

Kartona kaste ar vienu 250 ml flakonu.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

#### **6.6 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai**

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Dopharma Research B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Nīderlande

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

V/DCP/21/0031

### **9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 21/05/2021

### **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

05/2021

### **RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS**

Recepšu veterinārās zāles.