

VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

V/DCP/20/0051

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Tuloxin 25 mg/ml šķīdums injekcijām cūkām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml satur

Aktīvā viela:

Tulatromicīns 25 mg

Palīgvielas:

Monotioglicerīns 5 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidsrs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltenīgs vai nedaudz brūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Cūkas.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Cūku respiratoro slimību (CRS) ārstēšanai un metafilaksei, kuras ierosina pret tulatromicīnu jutīgas *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica*. Pirms šo veterināro zāļu lietošanas ir jānosaka slimības esamība dzīvnieku grupā. Šīs veterinārās zāles lietot tikai tādos gadījumos, kad paredzama slimības attīstība cūkām 2-3 dienu laikā.

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 pretmikrobiem līdzekļiem, kuriem ir līdzīgs darbības mehānisms, piemēram, ar citiem makrolīdiem vai linkozamīdiem.

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Zāļu lietošana jāpamato ar no dzīvnieka izolētu baktēriju jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jāpamato ar vietējiem (reģiona, saimniecības līmeņa) epidemioloģiskajiem datiem par 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 ir rezistentas pret tulatromicīnu, un pavājināties ārstēšanas efektivitāte ar citiem makrolīdiem, linkozamīdiem un B grupas streptogramīniem, iespējamās krusteniskās rezistences dēļ.

Ja rodas pastiprinātas jutības reakcija, nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Tulatromicīns ir kairinošs acīm. Ja notikusi nejauša tulatromicīna nokļūšana acīs, nekavējoties skalot acis ar tīru ūdeni.

Tulatromicīns var izraisīt pastiprinātu jutību, nokļūstot uz ādas. Ja notikusi nejauša saskare ar ādu, nekavējoties mazgāt ādu ar ziepēm un ūdeni.

Šīs veterinārās zāles var izraisīt pastiprinātas jutības (alerģijas) reakcijas. Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret tulatromicīnu vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Pēc rīkošanās ar šīm veterinārajām zālēm, 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)

Patomorfoloģiskas izmaiņas injekcijas vietā (tostarp atgriezenisks asinsvadu nosprostojums, tūska, fibroze un hemorāģijas) novēro aptuveni 30 dienas pēc injekcijas.

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta teratogēna, fetotoksiska vai maternotoksiska iedarbība. Veterināro zāļu lietošanas drošums grūsnības un laktācijas laikā cūkām nav noteikts. 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

Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla muskulatūrā devā 2,5 mg tulatromicīna/kg ķermeņa svara (līdzvērtīgs 1 ml/10 kg ķermeņa svara).

Cūku ārstēšanai, kuru ķermeņa svars ir virs 40 kg, zāļu devu sadalīt, lai vienā injekcijas vietā ievadītu ne vairāk kā 4 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.

Dzīvnieka ķermeņa svars ir jānosaka pēc iespējas precīzāk, lai nodrošinātu pareizas zāļu devas ievadīšanu un novērstu nepietiekamas devas lietošanu. Aizbāzni var droši caurdurt ne vairāk kā 20 reizes. Vairākdevu flakoniem ieteicams lietot aspirācijas adatu vai daudzdevu šļirci, lai novērstu pārmērīgu flakona aizbāžņa caurduršanu.

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

Jaunām cūkām ar ķermeņa svaru aptuveni 10 kg pēc trīskārtīgas vai pieckārtīgas devas ievadīšanas novēroti pārejoši simptomi, kas saistīti ar diskomfortu injekcijas vietā - pārmērīga kviekšana un nemiers. Novērots klibums, ja injekcija veikta pakājkājas muskulatūrā.

4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Gaļai un blakusproduktiem: 13 dienas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie 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 savu ilgstošo iedarbību, kas daļēji ir tāpēc, ka tas satur trīs amīnu grupas. Šī iemesla dēļ tas tiek klasificēts triamilīdu ķīmiskajā apakšgrupā.

Makrolīdu antibiotikas darbojas bakteriostatiski un kavē neaizvietojuamo olbaltumvielu sintēzi, selektīvi piesaistoties baktēriju ribosomu RNS. Makrolīdi stimulē peptidiltransporta RNS atdalīšanos no ribosomas translokācijas procesa laikā.

In vitro tulatromicīnam darbojas pret *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica* patogēnām baktērijām, kuras cūkām visbiežāk izraisa respiratorās slimības. Dažiem *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolātiem ir konstatēts palielināts minimālās inhibitorās koncentrācijas (MIK) līmenis.

Klīnisko un laboratorijas standartu institūts (*Clinical and Laboratory Standards Institute* - CLSI) ir noteicis, ka tulatromicīna klīniskā iedarbīguma robežvērtības pret *P. multocida* un *B. bronchiseptica* izdalītām no cūku respiratorās sistēmas ir $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ jutīgajām un $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ rezistentajām baktērijām. Pret *A. pleuropneumoniae* izdalītām no cūku respiratorās sistēmas noteiktā klīniskā iedarbīguma robežvērtība jutīgajām baktērijām ir $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI ir publicējis arī tulatromicīna klīniskā iedarbīguma robežvērtības, pamatojoties uz disku difūzijas metodi (CLSI dokuments VET08, 4. ed., 2018). Pret *H. parasuis* klīniskās iedarbīguma robežvērtības nav zināmas. Ne EUCAST, ne CLSI nav izstrādājušas standarta metodes antibakteriālo līdzekļu pārbaudei pret veterinārajām *Mycoplasma* sugām, un tāpēc nav noteikti 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 grupas streptogramīniem (MLS_B rezistence); fermentu inaktivācijas rezultātā; vai makrolīdu izplūdes mehānisma dēļ. MLS_B rezistence var būt izveidojusies vai izraisīta. Rezistence var būt hromosomāla vai plazmīdu kodēta un, tā var būt pārneseama ar transpozoniem, plazmīdām – integrējošiem un konjugatīviem elementiem. Turklāt mikoplazmu genomisko plastiskumu pastiprina lielu hromosomu fragmentu horizontāla pārņemšana.

Papildus antibakteriālām īpašībām eksperimentālajos pētījumos tulatromicīns uzrāda imūnmodulējošu un pretiekaisuma iedarbību. Cūku polimorfonukleārajās šūnās (PMN; neitrofili) tulatromicīns veicina apoptozi (programmētu šūnu bojāeju) un atbrīvošanos no šīm šūnām ar makrofāgiem. Tas mazina iekaisumu veicinošo mediatoru leikotriēnu B4 un CXCL-8 un stimulē pretiekaisuma un šķīdināšanu veicinošā lipīda, lipoksīna A4, veidošanos.

5.2 Farmakokinētiskie dati

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Propilēnglikols
Monotioglicerīns
Citronskābe
Sālsskābe
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
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: 2 gadi.
Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

Kartona kastīte satur vienu 50 ml, 100 ml vai 250 ml caurspīdīgu I tipa stikla flakonu, kas noslēgts ar I tipa hlorbutila/butila gumijas aizbāzni ar laminētu pārklājumu un alumīnija vāciņu ar plastmasas noplēšamu uzliku (noņemamu).
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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

V/DCP/20/0051

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 27/10/2020

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2021

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

Recepšu veterinārās zāles.