

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Doraxx, 100 mg/ml süstelahus veistele, sigadele ja lammastele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE

KOOSTIS Üks ml sisaldab:

Toimeaine:

Tulatromütsiin 100 mg

Abiaine:

Monotioglütserool 5 mg

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu kuni kollakas, nähtavate osakesteta lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Loomaliigid

Veis, siga ja lammas.

4.2. Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Veis

Tulatromütsiini suhtes tundlike *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*'ega seotud veiste respiratoorhaiguse (BRD) ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist tuleb kindlaks teha haiguse olemasolu karjas. Tulatromütsiini suhtes tundliku *Moxarella bovis*'ega seotud veiste nakkusliku keratokonjunktiviidi (IBK) ravi.

Siga

Tulatromütsiini suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*'i ja *Bordetella bronchiseptica*'ga seotud sigade respiratoorhaiguse (SRD) ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist tuleb kindlaks teha haiguse olemasolu karjas. Ravimit tuleb kasutada ainult sel juhul, kui sigadel eeldatakse haiguse ilmnemist 2–3 päeva jooksul.

Lammas

Virulentse *Dichelobacter nodosus*'ega seotud süsteemset ravi vajava nakkusliku pododermatiidi (sõramädaniku) varajaste staadiumite ravi.

4.3. Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust makroliidantibiootikumide või ravimi ükskõik milliste

abiainete suhtes.

4.4. Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Esineb ristresistentsust teiste makroliididega. Mitte manustada samaaegselt teiste sarnase toimemehhanismiga antimikroobsete ainete nagu teised makroliidid või linkosamiidid.

Lammas

Sõramädaniku antimikroobse ravi tõhusust võivad vähendada teised tegurid, näiteks niisked keskkonnatingimused, samuti farmi sobimatu majandamine. Sõramädaniku ravi peab seega toimuma koos teiste karjapidamise meetmetega, näiteks kuiva keskkonna tagamisega.

Healoomulise sõramädaniku korral ei peeta antibiootikumiravi asjakohaseks. Raskete kliiniliste tunnustega või kroonilise sõramädanikuga lammastel näitas tulatromütsiin piiratud tõhusust ja seetõttu tuleb ravimit kasutada ainult sõramädaniku varajases staadiumis.

4.5. Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Ravimi kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringutel. Ravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke riiklikke ja piirkondlikke antimikroobse ravi printsiipe.

Ravimi kasutamine erinevalt ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatud juhistest võib suurendada bakterite resistentsust tulatromütsiinile ning vähendada ravi efektiivsust teiste makroliidide, linkosamiidide ja B grupi streptogramiinidega võimaliku ristresistentsuse tõttu.

Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb viivitamatult rakendada sobivat ravi.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Tulatromütsiin põhjustab silmade ärritust. Ravimi juhuslikul silma sattumisel loputada silmi kohe puhta veega.

Tulatromütsiin võib kokkupuutel nahaga põhjustada ülitundlikkust. Juhuslikul ravimi sattumisel nahale pesta nahka kohe seebi ja veega.

Pärast kasutamist pesta käed.

Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

4.6. Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Ravimi subkutaanne manustamine põhjustab veistel väga sageli mööduvat valureaktsiooni ja paikset turset süstekohal, mis võib püsida kuni 30 päeva. Sigadel ja lammastel ei ole pärast intramuskulaarset manustamist sellist reaktsiooni täheldatud.

Patomorfoloogilisi süstekoha reaktsioone (sealhulgas mööduv verepais, turse, fibroos ja hemorraagia) esineb veistel ja sigadel väga sageli kuni 30 päeva pärast ravimi manustamist.

Lammastel on pärast intramuskulaarset manustamist väga sageli täheldatud mööduvaid ebamugavuse nähte (pearaputamine, süstekoha hõõrumine, tagurpidi liikumine). Need nähud kaovad mõne minuti jooksul.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10000-st ravitud loomast, kaasa arvatud üksikjuhud).

4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel ei ole näidanud teratogeenset, fetotoksilist ega maternotoksilist toimet. Veterinaarravimi ohutus tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutatava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

4.8. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole teada.

4.9. Annustamine ja manustamisviis

Veis

Subkutaanne manustamine.

Ühekordne subkutaanne manustamine annuses 2,5 mg tulatromütsiini 1 kg kehamassi kohta (vastavalt 1 ml 40 kg kehamassi kohta). Rohkem kui 300 kg kaaluvatel veistel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks rohkem kui 7,5 ml ravimit.

Siga

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaelapiirkonda 2,5 mg tulatromütsiini 1 kg kehamassi kohta (vastavalt 1 ml 40 kg kehamassi kohta).

Rohkem kui 80 kg kaaluvatel sigadel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks rohkem kui 2 ml ravimit.

Respiratoorhaiguste korral on soovitatav ravida loomi haiguse varajases staadiumis ja hinnata ravivastust 48 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Kui respiratoorhaiguse kliinilised nähud püsivad, süvenevad või toimub taashaigestumine, tuleb ravi muuta ja kasutada teist antibiootikumi ning jätkata seda ravi kuni kliinilised nähud kaovad.

Lammas

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaelapiirkonda 2,5 mg tulatromütsiini 1 kg kehamassi kohta (vastavalt 1 ml 40 kg kehamassi kohta).

Õige annuse tagamiseks tuleb võimalikult täpselt kindlaks määrata looma kehamass, et vältida alaannustamist. Mitmekordsel ravimi võtmisel viaalist on soovitatav kasutada väljavoolunõela või mitmeannuselist süstalt, et vältida korgi liigset läbistamist.

100 ml viaali korki võib turvaliselt läbistada kuni 25 korda ja 250 ml viaali korki kuni 50 korda.

4.10. Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Pärast kolme-, viie- või kümnekordse soovitatava annuse manustamist veistele täheldati süstekohal tekkinud ebamugavustundega seostatavaid mööduvaid nähte nagu rahutus, pearaputamine, pinnase kraapimine ja söödatarbimise vähenemine. Pärast viie- kuni kuuekordset soovitatava annuse manustamist veistele täheldati kergekujulist südamelihase degeneratsiooni.

Kolme- või viiekordse soovitatava annuse manustamisel kuni 10 kg kaaluvatele noortele sigadel täheldati süstekoha ebamugavustundega seostatavaid mööduvaid nähte nagu liigne häälitsemine ja rahutus. Kui süstekohana kasutati tagajäset, siis täheldati ka lonkamist.

Kolme- või viiekordse soovitatava annuse manustamisel täheldati talledel (umbes 6 nädala vanused) süstekohal tekkinud ebamugavustundega seostatavaid mööduvaid nähte, sealhulgas tagurpidi liikumist, pearaputamist, süstekoha hõõrumist, pikali heitmist ja püsti tõusmist ning häälitsemist.

4.11. Keeluaeg (-ajad)

Veis (lihale ja söödavatele kudede): 22 päeva.

Siga (lihale ja söödavatele kudede): 13 päeva.

Lammas (lihale ja söödavatele kudede): 16 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada tiinetel loomadel, kelle piima kavatsetakse tarvitada inimtoiduks, kaks kuud enne oodatavat poegimist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, makroliidid.

ATCvet kood: QJ01FA94.

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Tulatromütsiin on poolsünteetiline makroliidantibiootikum, mis pärineb käärimissaadusest. See erineb teistest makroliididest pika toimeaja poolest, mis on osaliselt tingitud kolmest amiinrühmast, mille tõttu see kuulub triamiliidide keemilisse alamklassi.

Makroliidid on bakteriostaatilise toimega antibiootikumid, mis pärsivad tänu selektiivsele seondumisele bakteri ribosomaalse RNA-ga asendamatute valkude biosünteesi. Toime aluseks on peptidüül-tRNA ribosoomist eraldamise soodustamine translokatsiooni protsessis.

Tulatromütsiinil on *in vitro* toime *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*-e ning *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*-i ja *Bordetella bronchiseptica* vastu, mis on kõige sagedamini veiste ja sigade respiratoorhaigustega seostatavad patogeenid. Mõnedel *Histophilus somni* ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* isoleeritud tüvedel on täheldatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) suurenenud väärtusi. Näidatud on *in vitro* toimet lammastel kõige sagedamini nakkusliku pododermatiidiga (sõramädanikuga) seostatud bakteriaalse patogeeni *Dichelobacter nodosus*-e (*vir*) vastu.

Tulatromütsiinil on ka *in vitro* toime kõige sagedamini nakkusliku veiste keratokonjunktiviidiga (IBK) seotud bakteriaalse patogeeni *Moxarella bovis*-e vastu.

Kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituut (CLSI) on veiste hingamisteedest pärineva *M. haemolytica*, *P. multocida* ja *H. somni* ning sigade hingamisteedest pärineva *P. multocida* ja *B. Bronchiseptica* tulatromütsiini kliiniliste piirmäärade tõlgendamiseks seadnud kriteeriumid, kus MIK-väärtus $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ tähendab patogeeni tundlikkust ja $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistentset patogeeni.

Sigade hingamisteedest pärineva *A. pleuropneumoniae* MIK-väärtus $\leq 64 \mu\text{g/ml}$ tähendab patogeeni tundlikkust. CLSI on avaldanud ka diskdifusiooni meetodil tulatromütsiini piirmäärad (CLSI dokument VET08, 4. väljaanne, 2018). *H. parasuis*-i kohta kliinilisi piirmäärasid ei ole. EUCAST ega CLSI ei ole välja töötanud standardmeetodeid antibakteriaalsete ainete toime katsetamiseks veterinaarsete *Mycoplasma* liikide suhtes ja seetõttu puuduvad vastavad tõlgendamiskriteeriumid.

Resistentsus makroliidide suhtes võib areneda ribosoomi RNA-d (rRNA) kodeerivate geenide või mõnede ribosoomivalkude mutatsiooniga; ribosoomi RNA 23S sihtkoha ensümaatilise modifikatsiooniga (metülatsooniga), mis annab tavaliselt ristresistentsuse linkoosamiidide ja B grupi streptogramiinidega (MLSB resistentsus); ensümaatilise inaktiveerimisega või makroliidi väljavoolu tõttu. MLSB resistentsus võib olla konstitutiivne või indutseeritav.

Resistentsus võib olla kromosomaalne või plasmiidikodeeritud ja võib seoses transposoonide, plasmiidide, integratiivsete ning konjugatiivsete elementidega olla ülekantav. Lisaks võib *Mycoplasma* genoomset plastilisust suurendada ka suurte kromosomaalsete fragmentide horisontaalne ülekandumine.

Lisaks antimikroobsetele omadustele on eksperimentaalsetes uuringutes näidatud tulatromütsiini immuunmoduleerivat ja põletikuvastast toimet. Tulatromütsiin soodustab nii veiste kui ka sigade polümorfonukleaarsetes rakkudes (PMN; neutrofiilid) apoptoosi (programmeeritud rakusurm) ja apoptootiliste rakkude hävitamist makrofaagide poolt. See vähendab põletikku soodustavate mediaatorite: leukotrieen B4 ja CXCL-8 tootmist ning kutsub esile põletikuvastase ja kudede taastumist toetava lipiidi, lipoksiini A4, tootmise.

5.2. Farmakokineetilised andmed

Tulatromütsiini manustamisel veistele ühekordse subkutaanse annusena 2,5 mg 1 kg kehamassi kohta iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetikat kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes ulatuslik jaotumine ja aeglane eritumine. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) oli umbes 0,5 µg/ml; see saavutati ligikaudu 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsuhomogenaadis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatromütsiini märkimisväärne akumulatsioon neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini *in vivo* kontsentratsioon kopsu infektsioonikolde teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime vähenemine, eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) plasmas oli ligikaudu 90 tundi. Seundumine plasmavalkudega oli vähene, ligikaudu 40%. Pärast intravenooset manustamist määratud püsikontsentratsiooni jaotumusruumala (VSS) oli 11 l/kg.

Tulatromütsiini biosaadavus veistel pärast subkutaanset manustamist oli ligikaudu 90%.

Tulatromütsiini manustamisel sigadele ühekordse intramuskulaarse annusena 2,5 mg 1 kg kehamassi kohta iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetikat kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes ulatuslik jaotumine ja aeglane eritumine. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) oli umbes 0,6 µg/ml; see saavutati umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsuhomogenaadis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas.

Tõestatud on tulatromütsiini märkimisväärne akumulatsioon neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini *in vivo* kontsentratsioon kopsu infektsioonikolde teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime vähenemine, poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) plasmas oli 91 tundi. Seundumine plasmavalkudega oli vähene, ligikaudu 40%. Pärast intravenooset manustamist määratud püsikontsentratsiooni jaotuaruumala (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus sigadel pärast subkutaanset manustamist oli ligikaudu 88%.

Lammastel oli tulatromütsiini farmakokineetiline profiil pärast ühekordset manustamist annuses 2,5 mg 1 kg kehamassi kohta järgmine: maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas 1,19 µg/ml saavutati ligikaudu 15 minutit (T_{max}) pärast manustamist ja eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli 69,7

tundi. Seundumine plasmavalkudega oli ligikaudu 60–75%. Püsikontsentratsiooni jaotusruumala (VSS) pärast intravenooset manustamist oli 31,7 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus lammastel pärast intramuskulaarset manustamist oli 100%.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Monotioglütserool
Propüleenglükool
Sidrunhape
Vesinikkloriidhape, lahjendatud (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

6.3. Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 30 kuud.
Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

6.4. Säilitamise eritingimused

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5. Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

I tüüpi klaasviaal fluoropolümeeriga kaetud bromobutüülist punnkorgiga ja alumiiniumist kinnitusega.

Pakendi suurused

Pappkarp, milles on 1 viaal (100 ml).
Pappkarp, milles on 1 viaal (250 ml).
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

2284

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 28.04.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2021

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.