

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

Tuloxxin, 100 mg/mL
otopina za injekciju, za goveda, svinje i ovce
KLASA: UP/I-322-05/24-01/406
URBROJ: 525-09/584-24-3
IE/V/0396/001/A/005

1/20

Ministarstvo poljoprivrede

travanj 2024.

ODOBRENO



1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Tuloxxin, 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
Propilenglikol	
Monotioglicerol	5 mg
Citratna kiselina	
Kloridna kiselina (za prilagodbu pH)	
Natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)	
Voda za injekcije	

Bistra, bezbojna do blago žuta ili blago smeđa otopina.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Govedo, svinja, ovca.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Goveda:

Liječenje infekcija dišnog sustava uzrokovanih mikroorganizmima *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis* te njihovo sprječavanje u ugroženih životinja u zaraženoj skupini (metafilaksa). Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini goveda.

Liječenje zaraznog keratokonjunktivitisa goveda uzrokovanog bakterijom *Moraxella bovis*.

Svinje:

Liječenje infekcija dišnog sustava uzrokovanih mikroorganizmima *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* te njihovo sprječavanje u ugroženih životinja u zaraženoj skupini (metafilaksa). Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini svinja. VMP se smije primijeniti samo kada se pojava bolesti u svinja očekuje unutar 2 - 3 dana.

Tuloxxin, 100 mg/mL
otopina za injekciju, za goveda, svinje i ovce
KLASA: UP/1-322-05/24-01/406
URBROJ: 525-09/584-24-3
IE/V/0396/001/A/005

2/20

Ministarstvo poljoprivrede

travanj 2024.

ODOBRENO

Ovce:

Liječenje ranih faza zaraznog pododermatitisa (zarazna šepavost ovaca) uzrokovano virulentnom bakterijom *Dichelobacter nodosus* što zahtijeva sustavno liječenje.

3.3 Kontraindikacije

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

3.4 Posebna upozorenja

Javlja se križna rezistencija s drugim makrolidima. Veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) se ne smije primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sličnog načina djelovanja, primjerice s drugim makrolidima ili linkozamidima.

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 za ovce.

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:

VMP se mora primjenjivati na temelju identifikacije i rezultata ispitivanja osjetljivosti ciljnih patogena.

Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na epizootiološkim podacima i saznanjima o osjetljivosti ciljnih patogena na razini farme ili okolnog područja/regije.

VMP treba primjenjivati u skladu s nacionalnim i lokalnim propisima o primjeni antimikrobnih tvari.

Primjena VMP-a koja nije u skladu s onom opisanom u sažetku opisa svojstava može dovesti do povećane pojave bakterija rezistentnih na tulatromicin te smanjiti učinkovitost liječenja drugim makrolidima, linkozamidima i streptograminima B zbog potencijalne križne rezistencije.

Ako se javi reakcija preosjetljivosti, treba bez odlaganja primijeniti odgovarajuće liječenje.

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

Tulatromicin nadražuje oči. U slučaju da VMP nehotice dođe u kontakt s očima, treba ih odmah isprati čistom vodom.

Tulatromicin nakon kontakta s kožom može uzrokovati reakcije preosjetljivosti. U slučaju da VMP nehotice dođe u kontakt s kožom, zahvaćeno mjesto treba odmah oprati sapunom i vodom.

Nakon primjene VMP-a treba oprati ruke.

U slučaju nehotičnog samoinjiciranja, treba odmah potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.



3.6 Štetni događaji

Govedo:

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

¹ Reverzibilne reakcije. Ove reakcije mogu se uočiti ili zadržati tijekom približno 30 dana nakon primjene.

Svinja:

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

¹ Reverzibilne reakcije. Ove reakcije mogu se uočiti tijekom približno 30 dana nakon primjene.

Ovce:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Nelagoda (tresenje glavom, trljanje mjesta na koje je primijenjen VMP, povlačenje/odmicanje unatrag) ¹
---	---

¹ Ove reakcije nestaju unutar 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 uputi o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Graviditet i laktacija:

Laboratorijskim pokusima na štakorima i kunićima nisu dokazani teratogeni, fetotoksični ili maternotoksični učinci. 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

Goveda:

VMP se primjenjuje pod kožu.

Doza je 2,5 mg tulatromicina/kg t.t. (što odgovara 1 mL VMP-a/40 kg t.t.) jednokratno pod kožu. Kada se VMP primjenjuje govedima tjelesne težine veće od 300 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 7,5 mL VMP-a.

Svinje:

VMP se primjenjuje u mišić.

Doza je 2,5 mg tulatromicina/kg t.t. (što odgovara 1 mL VMP-a/40 kg t.t.) jednokratno u mišiće vrata. Kada se VMP primjenjuje svinjama tjelesne težine veće od 80 kg, dozu podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 2 mL VMP-a.

U slučaju infekcija dišnog sustava preporučuje se VMP primjenjivati u ranim stadijima bolesti te procijeniti reakciju na liječenje unutar 48 sati. Ako klinički znakovi infekcije potraju, pogoršaju ili se vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Ovce:

VMP se primjenjuje u mišić.

Doza je 2,5 mg tulatromicina/kg t.t. (što odgovara 1 mL VMP-a/40 kg t.t.) jednokratno u mišiće vrata.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu.

Čep bočice se smije probosti iglom najviše 20 puta. Kako bi se izbjeglo prekomjerno probadanje čepa, pri istovremenom liječenju grupe životinja se preporučuje za punjenje štrcaljki koristiti jednu iglu zabodenu u čep. Nakon primjene, iglu za punjenje štrcaljki treba ukloniti.

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

U goveda su nakon primjene doza tri, pet ili deset puta većih od preporučenih doza uočene prolazne reakcije koje se mogu povezati s bolnošću na mjestu primjene, a uključuju nemir, tresenje glavom, kopanje zemlje papkom i kratkotrajni gubitak apetita. U goveda kojima je primijenjena doza pet do šest puta veća od preporučene primijećena je blaga degeneracija miokarda.

U odojaka tjelesne težine približno 10 kg, kojima je primijenjena doza tri ili pet puta veća od preporučene doze, uočene su prolazne reakcije koje se mogu povezati s bolnošću na mjestu primjene, a uključuju pretjerano glasanje i nemir.

Nakon primjene u mišiće stražnje noge uočena je i hromost.

U janjadi (u dobi približno 6 tjedana), kojima je primijenjena doza tri ili pet puta veća od preporučene, uočene su prolazne reakcije koje se mogu povezati s bolnošću na mjestu primjene, a uključuju hodanje unatrag, tresenje glavom, trljanje mjesta na koje je primijenjen VMP, ležanje i ustajanje, 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

4.2 Farmakodinamika

Tulatromicin je polusintetski antibiotik iz skupine makrolida, a nastaje od produkata fermentacije. Od drugih makrolida se razlikuje po dužem djelovanju za koje su, djelomično, zaslužne njegove tri amino skupine, a zbog kojih spada u podskupinu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici koji vezanjem na ribosomsku RNK bakterije inhibiraju biosintezu esencijalnih bjelančevina. Djeluju stimulacijom disocijacije peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv sljedećih mikroorganizama koji su najčešći uzročnici infekcija dišnog sustava u goveda, odnosno svinja: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, te *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Povišene vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene su za pojedine izolate *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* je dokazana učinkovitost tulatromicina protiv *Dichelobacter nodosus* (*vir*), mikroorganizma kojeg se najčešće povezuje sa zaraznim pododermatitisom (zarazna šepavost) u ovaca.

Također, tulatromicin *in vitro* djeluje protiv *Moraxella bovis*, bakterije najčešće povezane sa заразним keratokonjunktivitisom goveda.

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) odredio je kliničke granične vrijednosti tulatromicina za bakterije *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni* izolirane iz dišnog sustava goveda te bakterije *P. multocida* i *B. bronchiseptica* izolirane iz dišnog sustava svinja, koje iznose $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ za osjetljive izolate, a $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ za rezistentne. Za bakteriju *A. pleuropneumoniae* izoliranu iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost osjetljivosti je $\leq 64 \mu\text{g/mL}$. CLSI je također objavio kliničke granične vrijednosti tulatromicina dobivene na temelju rezultata ispitivanja provedenog metodom disk difuzije (CLSI dokument VET08, 4. izdanje, 2018.). Nisu određene kliničke granične vrijednosti za *H. parasuis*. Niti Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) niti CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje osjetljivosti mikoplazmi izoliranih iz životinja na antibakterijske tvari te stoga za njih nisu određene granične vrijednosti.

Rezistencija na makrolide može se razviti mutacijom gena koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine, enzimatskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što općenito dovodi do križne rezistencije s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLSB rezistencija), enzimatskom inaktivacijom ili makrolidnim efluksom. MLSB rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti kromosomska ili kodirana plazmidima, a može se i prenositi ukoliko su geni koji kodiraju za rezistenciju na transposonima ili plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. Uz to, genomskoj plastičnosti mikoplazmi pridonosi horizontalni prijenos velikih kromosomskih fragmenata.

Osim antimikrobnih svojstava, tulatromicin je tijekom eksperimentalnih istraživanja pokazao i imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofili) goveda i svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i uklanjanje mrtvih stanica pomoću makrofaga. Tulatromicin smanjuje proizvodnju proupalnog medijatora leukotriena B4 i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnih i „pro-resolvnig“ lipida lipoxin A4.

4.3 Farmakokinetika

U goveda farmakokinetički profil tulatromicina nakon primjene jednokratne doze 2,5 mg/kg t.t. pod kožu karakterizira vrlo brza i opsežna apsorpcija nakon koje slijedi opsežna distribucija i spora eliminacija. Približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}) postiže se najveća koncentracija tulatromicina (C_{max}) u plazmi, 0,5 µg/mL. Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno veće od onih zabilježenih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajnog nakupljanja tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Koncentracija u plazmi sporo opada, a poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) je 90 sati. Približno 40% tulatromicina se veže za proteine plazme. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon primjene u venu je 11 L/kg. U goveda je bioraspoloživost tulatromicina nakon primjene pod kožu približno 90%.

Nakon jednokratne primjene 2,5 mg tulatromicina/kg t.t. u mišić svinjama, farmakokinetički profil karakterizira vrlo brza i opsežna apsorpcija nakon koje slijedi opsežna distribucija i spora eliminacija. Najveća koncentracija (C_{max}) tulatromicina u plazmi, približno 0,6 µg/mL, postiže se približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih zabilježenih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Koncentracija u plazmi sporo opada, a poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) je 91 sat. Približno 40% tulatromicina se veže za proteine plazme. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon primjene u venu je 13,2 L/kg. U svinja je bioraspoloživost tulatromicina nakon primjene u mišić približno 88%.

U ovaca se najveća koncentracija tulatromicina u plazmi (C_{max}), 1,19 µg/mL, postiže unutar 15 minuta (T_{max}) nakon jednokratne primjene doze 2,5 mg /kg t.t. u mišić. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) je 69,7 sati. Približno 60 - 75% tulatromicina se veže za proteine plazme. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) nakon primjene u venu je 31,7 L/kg. U ovaca je bioraspoloživost tulatromicina nakon primjene u mišić 100%.

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj VMP ne smije se 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

Čuvati u originalnom pakiranju.

Nakon otvaranja čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Staklena bočica (tip I), koja sadrži 50 mL, 100 mL ili 250 mL VMP-a, zatvorena laminiranim čepom od klorbutil/butilne gume i zapečaćena aluminijskom „flip-off“ kapičicom, u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih 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

KRKA, d.d., Novo mesto

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/19-01/73

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. veljače 2019. godine

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

29. travnja 2024. godine

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>).

Tuloxxin. 100 mg/mL
otopina za injekciju, za goveda, svinje i ovce
KLASA: UP/I-322-05/24-01/406
URBROJ: 525-09/584-24-3
IE/V/0396/001/A/005

Ministarstvo poljoprivrede

travanj 2024.

ODOBRENO

