

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Tuloxxin 100 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine, porcine și ovine

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține

Substanță activă:

Tulatromicină 100 mg

Excipient:

Monotioglicerol 5 mg

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la culoare ușor gălbuie sau ușor maronie.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Bovine, porcine și ovine.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Bovine

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la bovine (BRB) determinate de *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis* susceptibile la tulatromicină.

Înainte de utilizarea produsului trebuie stabilită prezența bolii în efectiv.

Tratamentul cheratoconjunctivitei infecțioase bovine (CIB) determinată de *Moraxella bovis* susceptibila la tulatromicină.

Porcine

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la porcine (BRS) determinate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* susceptibile la tulatromicină.

Înainte de utilizarea produsului trebuie stabilită prezența bolii în efectiv. Produsul medicinal veterinar trebuie să fie utilizat doar dacă se așteaptă ca porcii să prezinte semne de boală în următoarele 2-3 zile.

Ovine

Tratamentul stadiilor incipiente ale pododermatitei infecțioase (șchiopul oilor) asociată cu tulpini virulente de *Dichelobacter nodosus*, care necesită tratament sistemic.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la antibioticele macrolide sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Poate apărea rezistența încrucișată cu alte macrolide. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu un mod de acțiune similar, cum ar fi alte macrolide sau lincosamide.

Ovine

Eficacitatea tratamentului antimicrobian al pododermatitei ar putea fi redusă de alți factori, cum sunt condițiile de mediu umed, precum și managementul defectuos al fermei. Tratamentul pododermatitei ar trebui efectuat, prin urmare, împreună cu alte măsuri de management al efectivului, de exemplu, asigurarea unui mediu uscat.

Tratamentul cu antibiotice al pododermatitei benigne nu este considerat adecvat. Tulatromicina a demonstrat o eficacitate limitată la ovinele cu semne clinice de pododermatită severă sau cronică și de aceea trebuie indicată numai în stadiul incipient de pododermatită.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Utilizarea produsului trebuie să se facă pe baza testelor de susceptibilitate ale bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul se va baza pe informațiile epidemiologice locale (regionale, de la nivelul fermei) privind susceptibilitatea bacteriilor țintă.

La utilizarea produsului trebuie luate în considerare politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Utilizarea produsului neconformă cu instrucțiunile din RCP poate crește prevalența rezistenței bacteriene la tulatromicină și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptogramine din grupa B, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Dacă apar reacții de hipersensibilitate trebuie administrat imediat tratament adecvat.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Tulatromicina este iritantă pentru ochi. În cazul unui contact accidental al ochilor cu produsul, se vor spăla imediat cu apă curată.

Tulatromicina poate cauza sensibilitate în urma contactului cu pielea. Dacă are loc contactul accidental al pielii cu produsul, se va spăla imediat pielea cu apă și săpun.

Se vor spăla mâinile după utilizare.

În caz de auto-injecție accidentală, adresați-vă imediat medicului și prezentați-i prospectul sau eticheta produsului.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Administrarea subcutanată a produsului medicinal veterinar la bovine determină frecvent reacții dureroase tranzitorii și tumefieri la locul injectării produsului, care pot persista până la 30 zile. În cazul administrării intramusculare a produsului la porcine și ovine, nu s-a observat apariția acestui tip de reacții.

Reacțiile patomorfologice la locul injectării (incluzând modificări reversibile cum sunt: congestie, edem, fibroză și hemoragie) sunt foarte frecvente timp de aproximativ 30 zile după injectare la bovine și porcine.

La ovine, după injectare intramusculară, sunt foarte frecvente semnele tranzitorii de disconfort (agitarea capului, frecarea locului de injectare, mers înapoi). Aceste semne dispar în câteva minute.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 de animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10000 de animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate).

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Studiile de laborator la șobolan și iepure nu au evidențiat niciun efect de tip teratogenic, fetotoxic sau maternotoxic. Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Nu se cunosc.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Bovine

Administrare subcutanată.

O singură injecție subcutanată cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală). Pentru tratamentul bovinelor cu greutate corporală mai mare de 300 kg, doza se va diviza astfel încât să nu se administreze mai mult de 7,5 ml într-un singur loc.

Porcine

Administrare intramusculară.

O singură injecție intramusculară cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală) administrată în regiunea gâtului.

Pentru tratamentul porcilor cu greutate corporală mai mare de 80 kg, doza se va diviza astfel încât să nu se administreze mai mult de 2 ml într-un singur loc.

Pentru orice afecțiune respiratorie, se recomandă tratarea animalelor în stadiile incipiente ale bolii și evaluarea răspunsului la tratament în decurs de 48 de ore după injectare. Dacă semnele afecțiunii respiratorii persistă sau se amplifică, sau apare o recidivă, tratamentul trebuie modificat, utilizând un alt antibiotic și continuat până la dispariția semnelor clinice.

Ovine

Administrare intramusculară.

O singură injecție intramusculară de 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală) în regiunea gâtului.

Pentru asigurarea unei doze corecte, greutatea corporală trebuie determinată cât mai corect posibil, pentru a se evita subdozarea.

Dopul flaconului poate fi perforat de până la 20 de ori. Dacă grupele de animale se tratează într-o singură etapă, se recomandă utilizarea unui ac aspirator, pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc. După tratament, acesta se îndepărtează.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

După administrarea unei doze de trei, cinci sau de zece ori mai mare decât doza recomandată, la bovine s-a observat apariția unor semne clinice tranzitorii, determinate de disconfortul de la nivelul locului de administrare și care au inclus: agitație, scuturăți ale capului, lovirea solului cu copita și scăderea ușoară a aportului de hrană. La bovinele la care s-a administrat o doză de cinci până la de șase ori mai mare decât doza recomandată s-a observat o ușoară degenerare miocardică.

La porcii tineri de aproximativ 10 kg, după administrarea unei doze de trei până la de cinci ori mai mare decât doza terapeutică s-a observat apariția unor semne clinice tranzitorii, determinate de disconfortul de la nivelul locului de administrare și care au inclus: emisiune vocală excesivă și agitație.

De asemenea, s-a observat șchiopătură după utilizarea membrului posterior pentru administrarea produsului.

La miei (cu vârsta de aproximativ 6 săptămâni), la doze de trei sau de cinci ori mai mare decât doza recomandată, au fost observate semne clinice tranzitorii, atribuite disconfortului de la locul de injectare și care au inclus mers înapoi, agitatea capului, frecarea la locul de injectare, întindere pe jos și ridicare, behăit.

4.11 Timp (i) de așteptare

Bovine (carne și organe): 22 zile.

Porcine (carne și organe): 13 zile.

Ovine (carne și organe): 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.

Nu se va utiliza la animale gestante, care vor produce lapte destinat consumului uman, cu 2 luni înainte de data preconizată a parturii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru utilizare sistemică, macrolide.

Codul veterinar ATC: QJ01FA94.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Tulatromicina este un agent antimicrobian, o macrolidă semisintetică, obținută printr-un proces de fermentație. Se diferențiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acțiune care este determinată de cele 3 grupări amino; din acest motiv a fost desemnată ca aparținând unei subclase chimice denumită triamilide.

Macrolidele sunt antibiotice cu activitate bacteriostatică și inhibă biosinteza proteinelor esențiale prin caracteristica lor esențială de a se cupla cu ARN-ul ribozomal bacterian. Ele acționează prin stimularea disocierii peptidil-tARN de la nivelul ribozomului în cursul procesului de translație.

Tulatromicina este activă *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis* și împotriva *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* cei mai frecvenți agenți patogeni de origine bacteriană asociați, în general, cu afecțiunile respiratorii la bovine și porcine. Valori crescute ale concentrației minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Histophilus somni* și *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* s-a demonstrat activitate împotriva *Dichelobacter nodosus* (vir), agentul patogen bacterian cel mai frecvent asociat cu pododermatita infecțioasă (șchiopul oilor).

Tulatromicina are, de asemenea *in vitro*, activitate împotriva *Moraxella bovis* germele patogen

bacterian cel mai frecvent asociat cu cheratoconjunctivita infecțioasă bovină (CIB).

Institutul de Standarde Clinice și de Laborator CLSI a stabilit valorile critice clinice pentru tulatromicină împotriva *M. haemolytica*, *P. multocida* și *H. somni* de origine respiratorie bovină și *P. multocida* și *B. bronchiseptica* de origine respiratorie porcină ca $\leq 16 \mu\text{g} / \text{ml}$ susceptibile și $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$ rezistente. Pentru *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie porcină, valorile critice sensibile sunt stabilite la $\leq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$. CLSI a publicat, de asemenea, valorile critice clinice pentru tulatromicină pe baza unei metode de difuzie a discului (documentul CLSI VET08, ediția a 4-a, 2018). Nu sunt disponibile valorile critice clinice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST și nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea substanțelor antibacteriene împotriva speciilor veterinare de *Mycoplasma* și, prin urmare, nu au fost stabilite criterii interpretative.

Rezistența la macrolide poate să apară prin mutații ale genelor care codifică ARN-ul ribozomal bacterian (ARNr) sau unele proteine ribozomale; prin modificarea enzimatică (metilare) a segmentului 23S a ARNr apare o rezistență încrucișată cu lincosamidele și cu grupul B a streptograminelor (rezistență MLSB); prin inactivare enzimatică sau prin eflux macrolidic. Rezistența de tip MLSB poate fi constitutivă sau generată. Rezistența poate fi codificată la nivelul plasmidic sau cromozomial și poate fi transferată dacă este asociată cu plasmidele, cu transpozonii, elemente integrative și conjugative. În plus, plasticitatea genomică a *Mycoplasma* este îmbunătățită prin transferul orizontal al fragmentelor cromozomiale mari.

În studii experimentale, în plus față de proprietățile sale antimicrobiene, tulatromicina demonstrează acțiuni imunomodulatoare și antiinflamatorii. La nivelul celulelor polimorfonucleare (PMN; neutrofile) la bovine și porcine, tulatromicina promovează apoptoza (moartea programată a celulelor) și eliminarea celulelor apoptozice de către macrofage. Scade producerea de mediatori pro-inflamatori leukotriene B4 și CXCL-8 și induce producerea lipidei lipoxin A4, cu acțiune antiinflamatorie și de promovare a vindecării.

5.2 Particularități farmacocinetice

La bovine, după administrarea pe cale subcutanată a unei doze unice de 2,5 mg/kg greutate corporală, profilul farmacocinetic al tulatromicinei a fost caracterizat de absorbție rapidă și extensivă, urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă plasmatică (C_{max}) a fost de aproximativ 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$; această concentrație a fost atinsă în aproximativ 30 minute după administrarea dozei (T_{max}). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidență certă a unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofage alveolare. Totuși, concentrațiile tulatromicinei *in vivo* la nivelul infecției pulmonare nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime ale produsului au fost urmate de o ușoară descreștere la nivel sistemic, cu un timp aparent de înjumătățire plasmatică ($T_{1/2}$) de 90 de ore. Legarea de proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție la starea de echilibru plasmatic (V_{ss}), determinat după administrare intravenoasă, a fost de 1 l/kg greutate corporală. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrare subcutanată la bovine a fost de aproximativ 90%.

La porcine, după o doză intramusculară unică de 2,5 mg/kg greutate corporală, profilul farmacocinetic al tulatromicinei a fost de asemenea caracterizat prin absorbție rapidă și extensivă, urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă plasmatică (C_{max}) a fost de aproximativ 0,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$; această concentrație a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei (T_{max}). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidență certă a unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofage alveolare. Totuși, concentrațiile tulatromicinei *in vivo* de la nivelul infecției pulmonare nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime plasmatică ale produsului au fost urmate de o ușoară descreștere la nivel sistemic, cu un timp aparent de înjumătățire plasmatică ($T_{1/2}$) de 91 de ore. Legarea de proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție la starea de echilibru plasmatic (V_{ss}), determinat după administrare

intravenoasă, a fost de 13,2 l/kg.

Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrare intramusculară la suine a fost de aproximativ 88%.

La ovine, după o doză intramusculară unică de 2,5 mg/kg greutate corporală, profilul farmacocinetic al tulatromicinei a fost caracterizat printr-o concentrație maximă plasmatică (C_{max}) de 19,1 $\mu\text{g/ml}$ la aproximativ 15 de minute (T_{max}) după administrare și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($T_{1/2}$) de 69,7 ore.

Legarea de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 60-75%.

Volumul de distribuție la starea de echilibru plasmatic (V_{ss}), determinat după administrarea intravenoasă, a fost de 31,7 l/kg greutate corporală. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la ovine a fost de 100%.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilen glicol

Monotioglicerol

Acid citric

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități majore

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani.
Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original.

După prima deschidere a flaconului, se va păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Cutie din carton cu 1 flacon din sticlă transparentă de tip I, de 50 ml, 100 ml sau 250 ml, cu dop din cauciuc film laminat clorobutil/butil de tip I și capac din aluminiu, cu lamele detașabile de tip flip-off.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

180192

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21.12.2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.

ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Tuloxxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și ovine

Tulatromicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

1 ml conține tulatromicină 100 mg.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

50 ml
100 ml
250 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Bovine, porcine și ovine.



6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.

Cale de administrare

Bovine: SC

Porcine și ovine: IM

Doză

1 ml produs/40 kg greutate corporală

8. TIMP(TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare:

Bovine (carne și organe): 22 zile.
Porcine (carne și organe): 13 zile.
Ovine (carne și organe): 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea acestui produs la animale în lactație ce produc lapte destinat consumului uman.

Nu se va utiliza la animale gestante, care vor produce lapte destinat consumului uman, cu 2 luni înainte de data preconizată a parturii.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

După deschidere, utilizați până la...

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

A se păstra în ambalajul original.

După deschidere, a se păstra la temperaturi sub 25°C.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, DUPĂ CAZ

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

180192

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR

Etichetă (100 ml, 250 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Tuloxxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și ovine
Tulatromicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

1 ml conține tulatromicină 100 mg.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

100 ml
250 ml

5. SPECII TINTA

Bovine, porcine și ovine.



6. INDICAȚII

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.
Bovine: SC
Porcine și ovine: IM

8. TIMP(TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare:
Bovine (carne și organe): 22 zile.
Porcine (carne și organe): 13 zile.
Ovine (carne și organe): 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea acestui produs la animale în lactație ce produc lapte destinat consumului uman.

Nu se va utiliza la animale gestante, care vor produce lapte destinat consumului uman, cu 2 luni înainte de data preconizată a parturii.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

După deschidere utilizați până la:

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

A se păstra în ambalajul original.

După deschidere, a se păstra la temperaturi sub 25°C.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, DUPĂ CAZ

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

180192

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE UNITĂȚILE MICI DE AMBALAJ PRIMAR

Etichetă (50 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Tuloxxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și ovine
Tulatromicină



2. CANTITATEA DE SUBSTANȚĂ (SUBSTANȚE) ACTIVĂ (ACTIVE)

100 mg/ml

3. CONȚINUT PE UNITATE DE GREUTATE, VOLUM SAU NUMĂR DE DOZE

50 ml

4. CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE

Bovine: SC
Porcine și ovine: IM

5. TIMP(TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare:
Bovine (carne și organe): 22 zile.
Porcine (carne și organe): 13 zile.
Ovine (carne și organe): 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea acestui produs la animale în lactație ce produc lapte destinat consumului uman.

Nu se va utiliza la animale gestante, care vor produce lapte destinat consumului uman, cu 2 luni înainte de data preconizată a parturii.

6. NUMĂRUL SERIEI

Lot

7. DATA EXPIRĂRII

EXP
Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.
După deschidere utilizați până la:

8. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

PROSPECT

PROSPECT

Tuloxxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și ovine

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:

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

Producători responsabili pentru eliberarea seriei:

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Tuloxxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și ovine.
Tulatromicină

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

1 ml conține:

Substanță activă:

Tulatromicină 100 mg

Excipient:

Monotioglicerol 5 mg

Soluție limpede, incoloră până la culoare ușor gălbuie sau ușor maronie.

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Bovine

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la bovine (BRB) determinate de *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis* susceptibile la tulatromicină.

Înainte de utilizarea produsului trebuie stabilită prezența bolii în efectiv.

Tratamentul cheratoconjunctivitei infecțioase bovine (CIB) determinată de *Moraxella bovis* susceptibila la tulatromicină.

Porcine

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la porcine (BRS) determinate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* susceptibile la tulatromicină.

Înainte de utilizarea produsului trebuie stabilită prezența bolii în efectiv. Produsul medicinal veterinar trebuie să fie utilizat doar dacă se așteaptă ca porcii să prezinte semne de boală în următoarele 2-3 zile.

Ovine

Tratamentul stadiilor incipiente ale pododermatitei infecțioase (șchiopul oilor) asociată cu tulpini virulente de *Dichelobacter nodosus*, care necesită tratament sistemic.

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la antibioticele macrolide sau la oricare dintre excipienți.

6. REACȚII ADVERSE

Administrarea subcutanată a produsului medicinal veterinar la bovine determină frecvent reacții dureroase tranzitorii și tumefieri la locul injectării, care pot persista până la 30 zile. În cazul administrării intramusculare a produsului la porcine și ovine, nu s-a observat apariția acestui tip de reacții. Reacțiile patomorfologice la locul injectării (incluzând modificări reversibile cum sunt: congestie, edem, fibroză și hemoragie) sunt foarte frecvente timp de aproximativ 30 zile după injectare la bovine și porcine.

La ovine, după injectare intramusculară, sunt foarte frecvente semnele tranzitorii de disconfort (agitarea capului, frecarea locului de injectare, mers înapoi). Aceste semne dispar în câteva minute.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 de animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10000 de animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate).

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect vă rugăm să informați medicul veterinar.

Alternativ, puteți raporta prin intermediul sistemului național de raportare ffarmacovigilenta@ansvsa.ro.

7. SPECII ȚINTĂ

Bovine, porcine și ovine.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Bovine

2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală).

O singură injecție subcutanată. Pentru tratamentul bovinelor cu greutate corporală mai mare de 300 kg, doza se va diviza astfel încât să nu se administreze mai mult de 7,5 ml într-un singur loc.

Porcine

2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală).

O singură injecție intramusculară administrată în regiunea gâtului. Pentru tratamentul porcilor cu greutate corporală mai mare de 80 kg, doza se va diviza astfel încât să nu se administreze mai mult de 2 ml într-un singur loc.

Ovine

2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală).

O singură injecție intramusculară administrată în regiunea gâtului.

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Pentru orice afecțiune respiratorie, se recomandă tratarea animalelor în stadiile incipiente ale bolii și evaluarea răspunsului la tratament în decurs de 48 de ore după injecție. Dacă semnele afecțiunii respiratorii persistă sau se amplifică, sau apare o recidivă, tratamentul trebuie modificat, utilizând un alt antibiotic și continuat până la dispariția semnelor clinice.

Pentru asigurarea unei doze corecte, greutatea corporală trebuie determinată cât mai corect posibil, pentru a se evita subdozarea.

Dopul flaconului poate fi perforat de până la 20 de ori. Dacă grupele de animale se tratează într-o singură etapă, se recomandă utilizarea unui ac aspirator, pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc. După tratament, acesta se îndepărtează.

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Bovine (carne și organe): 22 zile.

Porcine (carne și organe): 13 zile.

Ovine (carne și organe): 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.

Nu se va utiliza la animale gestante, care vor produce lapte destinat consumului uman, cu 2 luni înainte de data preconizată a parturii.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original.

După prima deschidere a flaconului, se va păstra la temperaturi sub 25°C.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

A nu se utiliza acest produs veterinar după data expirării marcată pe ambalaj după EXP. Data expirării se referă la ultima zi din acea lună.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Poate apărea rezistența încrucișată cu alte macrolide. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu un mod de acțiune similar, cum ar fi alte macrolide sau lincosamide.

Ovine

Eficacitatea tratamentului antimicrobian al pododermatitei ar putea fi redusă de alți factori, cum sunt condițiile de mediu umed, precum și managementul defectuos al fermei. Tratamentul pododermatitei ar trebui efectuat, prin urmare, împreună cu alte măsuri de management al efectivului, de exemplu, asigurarea unui mediu uscat.

Tratamentul cu antibiotice al pododermatitei benigne nu este considerat adecvat. Tulatromicina a demonstrat o eficacitate limitată la ovinele cu semne clinice de pododermatită severă sau cronică și de aceea trebuie indicat numai în stadiul incipient de pododermatită.

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Utilizarea produsului trebuie să se facă pe baza testelor de susceptibilitate a bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul se va baza pe informațiile epidemiologice locale (regionale, de la nivelul fermei) privind susceptibilitatea bacteriilor țintă. La utilizarea produsului trebuie luate în considerare politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Utilizarea produsului neconformă cu instrucțiunile din prospect poate crește prevalența rezistenței bacteriene la tulatromicină și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptogramine din grupa B, datorită potențialului de rezistență încrucișată. Dacă apar reacții de hipersensibilitate trebuie administrat imediat tratament adecvat.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Tulatromicina este iritantă pentru ochi. În cazul unui contact accidental al ochilor cu produsul, se vor spăla imediat cu apă curată.

Tulatromicina poate cauza sensibilitate în urma contactului cu pielea. Dacă are loc contactul accidental al pielii cu produsul, se va spăla imediat pielea cu apă și săpun.

Se vor spăla mâinile după utilizare.

În caz de auto-injecție accidentală, adresați-vă imediat medicului și prezentați-i prospectul sau eticheta produsului.

Gestație și lactație

Studiile de laborator la șobolan și iepure nu au evidențiat niciun efect evident de tip teratogenic, fetotoxic sau maternotoxic. Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Nu se cunosc.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi)

După administrarea unei doze de trei, cinci sau de zece ori mai mare decât doza recomandată, la bovine s-a observat apariția unor semne clinice tranzitorii, determinate de disconfortul de la nivelul locului de administrare și care au inclus: agitație, scuturături ale capului, lovirea solului cu copita și scăderea ușoară a aportului de hrană. La bovinele la care s-a administrat o doză de cinci până la de șase ori mai mare decât doza recomandată s-a observat o ușoară degenerare miocardică.

La porcii tineri de aproximativ 10 kg, după administrarea unei doze de trei până la de cinci ori mai mare decât doza terapeutică s-a observat apariția unor semne clinice tranzitorii, determinate de disconfortul de la nivelul locului de administrare și care au inclus: emisiune vocală excesivă și agitație. De asemenea, s-a observat șchiopătură după utilizarea membrului posterior pentru administrarea produsului.

La miei (cu vârsta de aproximativ 6 săptămâni), la doze de trei sau de cinci ori mai mare decât doza recomandată, au fost observate semne clinice tranzitorii, atribuite disconfortului de la locul de injectare și care au inclus mers înapoi, agitarea capului, frecarea la locul de injectare, întindere pe jos și ridicare, behăit.

Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale.

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modul de eliminare al medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

Septembrie 2021

15. ALTE INFORMAȚII

Tulatromicina este un agent antimicrobian, o macrolidă semisintetică, obținută printr-un proces de fermentație. Se diferențiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acțiune care este determinată de cele 3 grupări amino; din acest motiv a fost desemnată ca aparținând unei subclase chimice denumită triamilide.

Macrolidele sunt antibiotice cu activitate bacteriostatică și inhibă biosinteza proteinelor esențiale prin caracteristica lor esențială de a se cupla cu ARN-ul ribozomal bacterian. Ele acționează prin stimularea disocierii peptidil-tARN de la nivelul ribozomului în cursul procesului de translație.

Tulatromicina este activă *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis* și împotriva *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* cei mai frecvenți agenți patogeni de origine bacteriană asociați, în general, cu afecțiunile respiratorii la bovine și suine. Valori crescute ale concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Histophilus somni* și *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* s-a demonstrat activitate împotriva *Dichelobacter nodosus* (vir), agentul patogen bacterian cel mai frecvent asociat cu pododermatita infecțioasă (șchiop) la ovine.

Tulatromicina posedă, de asemenea, activitate *in vitro* împotriva *Moraxella bovis* germele patogen bacterian cel mai frecvent asociat cu cheratoconjunctivita infecțioasă bovină (CIB).

Institutul de Standarde Clinice și de Laborator CLSI a stabilit valorile critice clinice pentru tulatromicină împotriva *M. haemolytica*, *P. multocida* și *H. somni* de origine respiratorie bovină și *P. multocida* și *B. bronchiseptica* de origine respiratorie porcine ca $\leq 16 \mu\text{g} / \text{ml}$ susceptibile și $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$ rezistente. Pentru *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie porcine, valorile critice sensibile sunt stabilite la $\leq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$. CLSI a publicat, de asemenea, valorile critice clinice pentru tulatromicină pe baza unei metode de difuzie a discului (documentul CLSI VET08, ediția a 4-a, 2018). Nu sunt disponibile valorile critice clinice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST și nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea substanțelor antibacteriene împotriva speciilor veterinare de *Mycoplasma* și, prin urmare, nu au fost stabilite criterii interpretative.

Rezistența la macrolide poate să apară prin mutații ale genelor care codifică ARN-ul ribozomal bacterian (ARNr) sau unele proteine ribozomale; prin modificarea enzimatică (metilare) a segmentului țintă 23S a ARNr apare o rezistență încrucișată cu lincosamidele și cu grupul B a streptograminelor (rezistență MLSB); prin inactivare enzimatică sau prin eflux macrolidic. Rezistența de tip MLSB poate fi constitutivă sau generată. Rezistența poate fi codificată la nivelul plasmidic sau cromozomial și poate fi transferată dacă este asociată cu plasmidele, cu transpozonii, elemente integrative și conjugative. În plus,

plasticitatea genomică a *Mycoplasma* este îmbunătățită prin transferul orizontal al fragmentelor cromozomiale mari.

În plus față de proprietățile sale antimicrobiene, tulatromicina demonstrează acțiuni imunomodulatoare și anti-inflamatorii în studii experimentale. La nivelul celulelor polimorfonucleare (PMN; neutrofile) la bovine și porcine, tulatromicina promovează apoptoza (moartea programată a celulelor) și eliminarea celulelor apoptotice de către macrofage. Acesta scade producția de mediatori proinflamatori leukotriene B4 și CXCL-8 și induce producerea lipidei anti-inflamatorii și pro vindecare, lipoxin A4.

La bovine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale subcutanată a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală, a fost caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă (C_{max}) la nivelul plasmelor a fost de aproximativ 0,5 $\mu\text{g/ml}$; această concentrație a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei (T_{max}). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidență certă a unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofage alveolare. Totuși, concentrațiile tulatromicinei *in vivo* la nivelul locului infecției în plămân nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime ale produsului au fost urmate de o ușoară descreștere la nivel sistemic cu o perioadă aparentă de înjumătățire la nivel plasmatic ($t_{1/2}$) de 90 de ore. Cuplarea cu proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 1 l/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea subcutanată la bovine a fost de aproximativ 90%.

La porcine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale intramusculară a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală, a fost de asemenea caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă (C_{max}) la nivelul plasmelor a fost de aproximativ 0,6 $\mu\text{g/ml}$; această concentrație a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei (T_{max}). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidență certă a unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofage alveolare. Totuși, concentrațiile tulatromicinei *in vivo* la nivelul locului infecției în plămân nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime ale produsului au fost urmate de o ușoară descreștere la nivel sistemic cu o perioadă aparentă de înjumătățire la nivel plasmatic ($t_{1/2}$) de 91 de ore. Cuplarea cu proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 13,2 l/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la porcine a fost de aproximativ 88%.

La ovine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei, atunci când este administrată ca doză intramusculară unică de 2,5 mg / kg greutate corporală, realizează concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de 1,19 $\mu\text{g} / \text{ml}$ la aproximativ 15 de minute (T_{max}) după administrare și a avut un timp de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) de 69,7 ore. Legarea de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 60-75%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 31,7 l / kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la ovine a fost de 100%.

Dimensiunea ambalajului:

Cutie din carton cu 1 flacon din sticlă transparentă de tip I, cu 50 ml, 100 ml sau 250 ml, cu dop din cauciuc film laminat clorobutil/butil de tip I și capac din aluminiu, cu lamele detașabile de tip flip-off.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

Pentru orice informații referitoare la acest produs medicinal veterinar, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare.

