

**ANEXA 1**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Tuloxxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține

### Substanță activă:

Tulatromicină 25 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

Porcine.

### 4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la porcine (BRS) asociate cu *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.

### 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.

### 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 streptograme din grupa B, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, trebuie să se administreze fără întârziere un 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.

Acest produs poate cauza reacții de hipersensibilitate (alergie). Persoanele cu hipersensibilitate la tulatromicină trebuie să evite contactul cu produsul.

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)**

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

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

Studiile de laborator la șobolan și iepure nu au evidențiat nici un 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**

O singură injecție intramusculară cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/10 kg greutate corporală) administrată în regiunea gâtului.

Pentru tratamentul porcilor cu greutate corporală mai mare de 40 kg, doza se va diviza astfel încât să nu se administreze mai mult de 4 ml într-un singur loc.

Pentru orice boală 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.

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. Pentru utilizarea repetată, se recomandă utilizarea unui ac aspirator, pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc.

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

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 disconfort 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.

#### **4.11 Timp de așteptare**

Carne și organe: 13 zile.

### **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* împotriva *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* cei mai frecvenți agenți patogeni de origine bacteriană asociați cu afecțiunile respiratorii la porcine. Valori crescute ale concentrației minime inhibitorii (CMI) au fost determinate în cazul unor tulpini izolate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Institutul de Standarde Cși de Laborator CLSI a stabilit valorile critice clinice pentru tulatromicină împotriva *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 criteriile 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 în general o rezistență încrucișată cu lincosamidele și cu grupul B a streptograminelor (rezistență MLS<sub>B</sub>); prin inactivare enzimatică sau prin eflux macrolidic. Rezistența de tip MLS<sub>B</sub> poate fi constitutivă sau indusă. Rezistența poate fi codificată la nivel cromozomial sau plasmidic și poate fi transferată dacă este asociată cu transpozonii, plasmidele, 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 imunomodulatorii și antiinflamatorii. La nivelul celulelor polimorfonucleare (PMN; neutrofile) la 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.

## **5.2 Particularități farmacocinetice**

La porcine, după o doză intramusculară unică de 2,5 mg/kg greutate corporală, profilul farmacocinetic al tulatromicinei a fost caracterizat prin absorbție rapidă și extensivă, urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă plasmatică ( $C_{max}$ ) a fost de aproximativ 0,6  $\mu\text{g/ml}$ ; 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 plasmatice 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 porcine a fost de aproximativ 88%.

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Propilen glicol  
Monotioglicerol  
Acid citric  
Acid clorhidric  
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: 2 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.

### **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 cu 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**

200155

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 28.09.2020

**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 din carton

**1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Tuloxxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine  
Tulatromicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

1 ml conține tulatromicină 25 mg.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă

**4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI**

50 ml  
100 ml  
250 ml

**5. SPECII ȚINTĂ**

Porcine



**6. INDICAȚIE (INDICAȚII)**

**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Citiți prospectul înainte de utilizare.

Cale de administrare: IM

Doză:

1 ml produs/10 kg greutate corporală.

**8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE**

Timp de așteptare (carne și organe): 13 zile.



**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.

**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 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”**

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**

200155

**17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS**

Lot

**INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR**

**Etichetă**

**1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Tuloxxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine  
Tulatromicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

1 ml conține tulatromicină 25 mg.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă

**4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI**

100 ml  
250 ml

**5. SPECII ȚINTĂ**

Porcine



**6. INDICAȚII**

**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Citiți prospectul înainte de utilizare.

Cale de administrare: IM

**8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE**

Timp de așteptare (carne și organe): 13 zile.

**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.

**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**

200155

**17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS**

Lot

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE UNITAȚILE MICI DE AMBALAJ PRIMAR**

Etichetă

**1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Tuloxxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine  
Tulatromicină



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

25 mg/ml

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

50 ml

**4. CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE**

IM

**5. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE**

Timp de așteptare (carne și organe): 13 zile.

**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.

Handwritten text in the top right corner, possibly a signature or initials.

**PROSPECT**

## PROSPECT

### Tuloxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine

#### 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

Tuloxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine

Tulatromicină

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

1 ml conține:

**Substanță activă:**

Tulatromicină                      25 mg

**Excipient:**

Monotioglicerol                      5 mg

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

#### 4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la porcine asociate cu *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.

#### 5. CONTRAINDICAȚII

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

#### 6. REACȚII ADVERSE

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

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: [farmacovigilenta@ansvsa.ro](mailto:farmacovigilenta@ansvsa.ro).

## 7. SPECII ȚINTĂ

Porcine.



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

O singură injecție intramusculară de 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/10 kg greutate corporală) administrată în regiunea gâtului.

Pentru tratamentul porcilor cu greutate corporală mai mare de 40 kg, doza se va diviza astfel încât să nu se administreze mai mult de 4 ml într-un singur loc.

## 9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Pentru orice boală 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. Pentru utilizarea repetată, se recomandă utilizarea unui ac aspirator, pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc.

## 10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Carne și organe: 13 zile.

## 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.

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

A nu se utiliza acest produs medicinal 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.

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 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 apare o reacție de hipersensibilitate, trebuie să se administreze fără întârziere un 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.

Acest produs poate cauza reacții de hipersensibilitate (alergie). Persoanele cu hipersensibilitate la tulatromicină trebuie să evite contactul cu produsul.

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 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):

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 disconfort 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.

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 translocație.

Tulatromicina este activă *in vitro* contra *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 suine. Valori crescute ale concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Institutul de standarde clinice și de laborator CLSI a stabilit valorile critice clinice pentru tulatromicină împotriva *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 cromozomial sau plasmidic și poate fi transferată dacă este asociată cu transpozonii, cu plasmidele, 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 porcine, tulatromicina promovează apoptoza (moartea programată a celulelor) și eliminarea celulelor apoptozice 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 porcine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale intramusculară a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală, a fost de asemeni caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă ( $C_{\text{max}}$ ) la nivelul plasmei a fost de aproximativ 0,6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; această concentrație a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei ( $T_{\text{max}}$ ). 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%.

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 cu 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.