

## 1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tuloxxin 100 mg/ml injekční roztok pro skot, prasata a ovce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje:

### Léčivá látka:

Tulathromycinum 100 mg

### Pomocné látky:

Thioglycerol 5 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý bezbarvý až světle žlutý nebo světle hnědý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Cílové druhy zvířat

Skot, prasata a ovce

### 4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

#### Skot

Léčba a metafylaxe bovinní respirační choroby (BRD) způsobené bakteriemi *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* a *Mycoplasma bovis* citlivými k tulathromycinu. Přítomnost onemocnění ve stádě by měla být stanovena před metafylaktickou léčbou.

Léčba infekční bovinní keratokonjunktivitidy (IBK) způsobené bakterií *Moraxella bovis* citlivou k tulathromycinu.

#### Prasata

Léčba a metafylaxe respiračního onemocnění prasat (SRD) způsobeného bakteriemi *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* a *Bordetella bronchiseptica* citlivými k tulathromycinu. Přítomnost onemocnění ve stádě by měla být stanovena před metafylaktickou léčbou. Přípravek by měl být použit pouze v případě, když se u prasat očekává propuknutí onemocnění během 2-3 dnů.

#### Ovce

Léčba počáteční fáze infekční pododermatitidy (nekrobacilóza prstů) způsobené virulentními zárodky *Dichelobacter nodosus* vyžadující systémovou léčbu.

### 4.3 Kontraindikace

Nepoužívat v případě přecitlivělosti k makrolidovým antibiotikům nebo k některé z pomocných látek. Nepoužívat současně s jinými makrolidy nebo linkosamidy (viz bod 4.8).

### 4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Ovce:

Účinnost antimikrobiální léčby nekrobacilózy prstů může být snížena různými faktory, jako je vlhké prostředí nebo také nesprávná zoohygiena chovu. Léčba nekrobacilózy by měla proto být spojena s dalšími opatřeními, např. zajištěním suchého prostředí.

Antibiotická léčba benigní nekrobacilózy prstů se nepovažuje za vhodnou. Tulathromycin měl omezenou účinnost u ovcí s vážnými klinickými příznaky nebo chronickou nekrobacilózou prstů, proto by měl být podáván pouze v počáteční fázi nekrobacilózy prstů.

### 4.5 Zvláštní opatření pro použití

#### Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Přípravek má být použit na základě stanovení citlivosti bakterií izolovaných z daného zvířete. Pokud to není možné, použití přípravku by mělo být založeno na základě znalosti místní (na úrovni regionu nebo farmy) epidemiologické informace o citlivosti cílových bakterií. Při použití přípravku je nutno vzít v úvahu oficiální celostátní a místní pravidla antibiotické politiky. Použití přípravku, které je odlišné od pokynů uvedených v tomto souhrnu údajů o přípravku (SPC), může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních k tulathromycinu a snížit účinnost léčby ostatními makrolidy z důvodu možné zkřížené rezistence.

#### Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Tulathromycin dráždí oči. V případě náhodného kontaktu s očima je ihned vypláchněte čistou vodou. Tulathromycin může způsobit senzibilizaci při kontaktu s pokožkou. V případě náhodného vylití na pokožku ji ihned umyjte mýdlem a vodou.

Po použití si umyjte ruce.

V případě náhodného sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

### 4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Subkutánní podání tulathromycinu u skotu vyvolá velmi často přechodné bolestivé reakce a lokální otok v místě injekčního podání, který může přetrvávat až 30 dní. Tyto reakce nebyly pozorovány u prasat a ovcí po intramuskulárním podání.

Patomorfologické reakce v místě injekčního podání (včetně vratných změn jako je překrvení, otok, fibróza a krvácení) jsou velmi časté přibližně 30 dní po aplikaci u skotu a prasat.

U ovcí jsou po intramuskulárním podání velmi časté přechodné projevy neklidu (třesení hlavou, drbání místa podání, ustupování vzad). Tyto příznaky odezní během několika minut.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek (nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

#### **4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky**

Laboratorní studie na potkanech a králících nepodaly důkaz o teratogenním, fetotoxickém účinku nebo maternální toxicitě. Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku během březosti a laktace. Použít pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

#### **4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce**

Může se objevit zkřížená rezistence s jinými makrolidy. Nepodávat současně s antimikrobiky s podobným mechanismem účinku, jako jsou ostatní makrolidy anebo linkosamidy.

#### **4.9 Podávané množství a způsob podání**

##### Skot

Subkutánní podání.

Jednorázové subkutánní podání 2,5 mg tulathromycinu/kg živé hmotnosti (což odpovídá 1 ml přípravku/40 kg živé hmotnosti). Při léčbě skotu nad 300 kg živé hmotnosti rozdělit dávku tak, aby na jedno místo nebylo aplikováno více jak 7,5 ml.

##### Prasata

Intramuskulární podání.

Jednorázové intramuskulární podání 2,5 mg tulathromycinu/kg živé hmotnosti (což odpovídá 1 ml přípravku /40 kg živé hmotnosti) do oblasti krku.

Při léčbě prasat nad 80 kg živé hmotnosti rozdělit dávku tak, aby na jedno místo nebylo aplikováno více jak 2 ml.

V případě jakéhokoliv respiračního onemocnění se doporučuje léčit zvířata v počátečních stádiích onemocnění a zhodnotit odpověď na léčbu za 48 hodin po podání. Pokud klinické příznaky respiračního onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují nebo pokud dojde k recidivě, má být léčba změněna s použitím jiného antibiotika a je třeba s léčbou pokračovat až do vymizení klinických příznaků.

##### Ovce

Intramuskulární podání.

Jednorázové intramuskulární podání 2,5 mg tulathromycinu/kg živé hmotnosti (což odpovídá 1 ml přípravku /40 kg živé hmotnosti) do oblasti krku.

K zajištění správného dávkování má být živá hmotnost stanovena tak přesně, jak je to možné, aby se předešlo poddávkování.

Zátku lze propíchnout max. 20krát. Při jednorázovém ošetření skupin zvířat použijte odběrovou jehlu, která je umístěna v zátce injekční lahvičky, aby se předešlo nadměrnému propíchování zátky.

Po ukončení léčby odběrovou jehlu odstraňte.

#### **4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné**

U skotu při podání troj-, pěti- nebo desetinásobku doporučené dávky byly pozorovány přechodné příznaky spojené s potížemi v místě podání, které následně vyvolaly neklid, třesení hlavou, hrabání nohou po zemi a krátkodobé snížení příjmu krmiva. Mírná degenerace myokardu byla pozorována u skotu, který dostal 5 až 6-ti násobek doporučené dávky.

U mladých prasat vážících přibližně 10 kg po podání troj- nebo pětinasobku léčebné dávky byly pozorovány přechodné příznaky spojené s potížemi v místě podání a vyvolávající nadměrné hlasové projevy a neklid. Taktéž bylo pozorováno kulhání, pokud byla místem aplikace zadní noha.

U jehňat (zhruba v 6 týdnech věku) po podání troj- nebo pětinasobku doporučené dávky byly pozorovány přechodné příznaky spojené s potížemi v místě podání, zahrnující ustupování vzad, třesení hlavou, drbání v místě podání, polehávání a vstávání, bečení.

#### 4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Skot (maso): 22 dní

Prasata (maso): 13 dní

Ovce (maso): 16 dní

Nepoužívat u laktujících zvířat, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu.

Nepoužívat během 2 měsíců před očekávaným porodem u březích zvířat určených pro produkci mléka pro lidskou spotřebu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy.

ATCvet kód: QJ01FA94.

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Tulathromycin je semisyntetická makrolidová antimikrobiální látka, která pochází z fermentačního produktu. Odlišuje se od mnohých jiných makrolidů v tom, že má dlouhotrvající účinek, který je částečně způsoben jeho třemi aminovými skupinami; proto dostal chemické podskupinové označení triamilid.

Makrolidy jsou bakteriostaticky účinkující antibiotika a inhibují nepostradatelnou biosyntézu bílkovin díky jejich schopnosti selektivně se vázat na bakteriální ribozomální RNA. Působí prostřednictvím stimulace disociace peptidyl-tRNA od ribozomu během procesu translokace.

Tulathromycin má *in vitro* účinnost proti *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* a *Mycoplasma bovis*, a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* a *Bordetella bronchiseptica*, bakteriálním patogenům nejčastěji spojovanými s respiračními onemocněními skotu a prasat. Zvýšené hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) byly zjištěny u některých izolátů *Histophilus somni* a *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Byla stanovena *in vitro* účinnost proti *Dichelobacter nodosus* bakteriálnímu patogenu, který je nejčastěji spojen s infekční pododermatitidou (nekrobacilózou prstů) u ovcí. Tulathromycin má rovněž *in vitro* účinnost proti *Moraxella bovis*, bakteriálnímu patogenu nejčastěji spojenému s infekční bovinní keratokonjunktivitidou (IBK).

Rezistence na makrolidy se může vyvinout mutacemi genů, které kódují ribozomální RNA (rRNA), nebo některých ribozomálních proteinů; enzymatickou modifikací (metylací) cílového místa 23S rRNA, obvykle se tím zvyšuje zkřížená rezistence s linkosamidy a skupinou B streptograminů (MLS<sub>B</sub> rezistence); nebo enzymatickou inaktivací, a nebo efluxem makrolidů. MLS<sub>B</sub> rezistence může být vrozená nebo získaná. Rezistence může být chromozomální nebo kódována plazmidem a může být přenosná, pokud je spojena s transpozony nebo plazmidy.

Tulathromycin kromě svých antimikrobiálních vlastností vykazuje v pokusných studiích imunomodulační a protizánětlivý účinek. Tulathromycin spouští apoptózu (programovanou buněčnou smrt) v polymorfonukleárních buňkách (PMN; neutrofilů) skotu i prasat a odstranění apoptických

buněk makrofágy. Snižuje tvorbu prozánětlivých mediátorů leukotrienu B4 a CXCL-8 a indukuje tvorbu protizánětlivého lipidu lipoxinu A4 podporujícího hojení zánětu.

## 5.2 Farmakokinetické údaje

Farmakokinetický profil tulathromycinu u skotu po podání jednorázové subkutánní dávky 2,5 mg/kg živé hmotnosti byl charakterizován rychlou a výraznou absorpcí a následně rozsáhlou distribucí a pomalou eliminací. Maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) v plazmě byla přibližně 0,5 µg/ml; byla dosažena přibližně 30 minut po aplikaci dávky ( $T_{max}$ ). Koncentrace tulathromycinu v plicním homogenátu byly podstatně vyšší než v plazmě. Existují jasné důkazy o významné akumulaci tulathromycinu v neutrofilech a alveolárních makrofázích. Avšak *in vivo* koncentrace tulathromycinu v místě infekce plic není známa. Maximální koncentrace byly následovány pomalým systémovým poklesem s biologickým poločasem ( $t_{1/2}$ ) v plazmě 90 hodin. Vazba na proteiny plazmy byla nízká, přibližně 40%. Distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{ss}$ ) stanovený po intravenózní aplikaci byl 11 l/kg. Biologická dostupnost tulathromycinu po subkutánní aplikaci u skotu byla přibližně 90%.

Farmakokinetický profil tulathromycinu u prasat po podání jednorázové intramuskulární dávky 2,5 mg/kg živé hmotnosti byl taktéž charakterizován rychlou a výraznou absorpcí a následně rozsáhlou distribucí a pomalou eliminací. Maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) v plazmě byla přibližně 0,6 µg/ml; dosažena přibližně 30 minut po aplikaci dávky ( $T_{max}$ ). Koncentrace tulathromycinu v plicním homogenátu byly podstatně vyšší než v plazmě. Existují jasné důkazy o významné akumulaci tulathromycinu v neutrofilech a alveolárních makrofázích. Avšak *in vivo* koncentrace tulathromycinu v místě infekce plic není známa. Maximální koncentrace byly následovány pomalým systémovým poklesem s biologickým poločasem eliminace ( $t_{1/2}$ ) v plazmě 91 hodin. Vazba na proteiny plazmy byla nízká, přibližně 40%. Distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{ss}$ ) stanovený po intravenózní aplikaci byl 13,2 l/kg. Biologická dostupnost tulathromycinu po intramuskulární aplikaci u prasat byla přibližně 88%.

Farmakokinetický profil tulathromycinu u ovcí po podání jednorázové intramuskulární dávky 2,5 mg/kg živé hmotnosti dosáhl maximální koncentrace v plazmě ( $C_{max}$ ) 1,19 µg/ml po přibližně 15 minutách ( $T_{max}$ ) od podání a biologický poločas ( $t_{1/2}$ ) byl 69,7 hodiny. Vazba na proteiny plazmy byla zhruba 60-75%. Po intravenózním podání byl distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{ss}$ ) 31,7 l/kg. Biologická dostupnost tulathromycinu po intramuskulárním podání byla u ovcí 100%.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol  
Thioglycerol  
Kyselina citronová  
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)  
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)  
Voda pro injekci

### 6.2 Hlavní inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 3 roky.  
Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dní.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.  
Uchovávejte v původním obalu.

Po prvním otevření vnitřního obalu uchovávejte při teplotě do 25 °C.

#### **6.5 Druh a složení vnitřního obalu**

Lahve z čirého skla typu I o objemu 50 ml, 100 ml a 250 ml s chlorobutylovou/butylovou laminovanou gumovou zátkou typu I a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhávacím/flip-off víčkem v papírové krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku**

Všechn nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

96/027/19-C

### **9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. 4. 2019

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Září 2019

### **DALŠÍ INFORMACE**

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.