

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

REXXOLIDE 100 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok, ošípané a ovce

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje:

Účinná látka:

Tulatromycín 100 mg

Pomocné látky:

Monotioglycerol 5 mg

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až slabo žltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľové druhy

Hovädzí dobytok, ošípané a ovce.

4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

Hovädzí dobytok:

Liečba a metafylaxia respiračného ochorenia hovädzieho dobytku (BRD) spojeného s *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* a *Mycoplasma bovis* citlivými na tulatromycín. Prítomnosť ochorenia v skupine musí byť stanovená pred použitím lieku.

Liečba infekčnej bovinnej keratokonjunktivitídy (IBK) spojenej s *Moraxella bovis* citlivej na tulatromycín.

Ošípané:

Liečba a metafylaxia respiračného ochorenia ošípaných (SRD) spojeného s *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* a *Bordetella bronchiseptica* citlivými na tulatromycín.

Prítomnosť ochorenia v skupine musí byť stanovená pred použitím lieku.

Tento veterinárny liekby sa mal použiť len v prípade, keď sa u ošípaných očakáva prepuknutie ochorenia v priebehu 2-3 dní.

Ovce:

Liečba počiatočnej fázy infekčnej pododermatitídy (nekrobacilózy) spojenej s virulentným *Dichelobacter nodosus* vyžadujúcim systémovú liečbu.

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať v prípade precitlivenosti na makrolidové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Vyskytuje sa skrížená rezistencia s inými makrolidmi. Nepoužívať súčasne s antimikrobikami s podobným mechanizmom účinku, ako sú iné makrolidy alebo linkosamidy.

Ovce:

Účinnosť antimikrobiálnej liečby nekrobacilózy môže byť znížená rôznymi faktormi, ako je vlhké prostredie alebo tiež nesprávne riadenie hospodárstva. Preto by liečba nekrobacilózy mala byť spojená s ďalšími opatreniami, napr. zaistením suchého prostredia. Antibiotická liečba benígnej nekrobacilózy sa nepovažuje za vhodnú. Liek mal obmedzenú účinnosť u oviec s vážnymi klinickými príznakmi alebo chronickou nekrobacilózou. Preto by mal byť podávaný iba v počiatočnej fáze nekrobacilózy.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Liek by mal byť použitý na základe stanovenia citlivosti baktérií izolovaných z daného zvierat'a. Ak to nie je možné, liečba by mala byť založená na miestnej úrovni (regiónu, hospodárstva) epidemiologických informácií o citlivosti cieľových baktérií. Pri použití lieku by mal byť braný ohľad na oficiálnu, národnú a miestnu antimikrobiálnu politiku. Použitie lieku odchyľujúceho sa od pokynov uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku môže zvýšiť prevalenciu baktérií rezistentných voči tulatromycínu a môže znížovať účinnosť liečby inými makrolidmi, linkozamidmi a streptogramínmi skupiny B, v dôsledku možnej skríženej rezistencie.

Ak sa vyskytne hypersenzitívna reakcia, mala by sa okamžite podať primeraná liečba.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Tulatromycín dráždi oči. V prípade náhodného kontaktu s očami, okamžite vypláchnuť oči čistou vodou. Tulatromycín môže spôsobiť senzibilizáciu pri kontakte s pokožkou a následne sčervenanie kože (erytém) a/alebo dermatitídu. V prípade náhodného kontaktu s pokožkou, okamžite umyť pokožku mydlom a vodou.

Po použití umyť ruky.

V prípade náhodného samoinjekovania vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľa alebo obal lekárovi.

V prípade podozrenia na reakciu z precitlivenosti po náhodnej expozícii (zistenej napr. podľa svrbenia, ťažkostí s dýchaním, žihľavky, opuchu tváre, nevoľnosti, zvracania) sa má podať náležitá liečba. Ihneď vyhľadať lekársku pomoc a ukázať lekárovi písomnú informáciu pre používateľov alebo etiketu.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Subkutánne podanie tohto veterinárneho lieku hovädziemu dobytku veľmi často vyvolá prechodné bolestivé reakcie a lokálny opuch v mieste injekcie, ktoré pretrvávajú do 30 dní. Takéto reakcie neboli pozorované u ošípaných a oviec po intramuskulárnom podaní.

Patomorfologické reakcie v mieste injekcie (vrátane vratných zmien ako je prekrvenie, opuch, fibróza a krvácanie) sú veľmi časté približne počas 30 dní po aplikácii u hovädzieho dobytku a ošípaných.

U oviec po intramuskulárnom podaní sú veľmi časté prechodné prejavy nepokoja (trasenie hlavou, škrabanie miesta podania, ustupovanie vzad). Tieto príznaky odznejú počas niekoľkých minút.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení) .

4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Laboratórne štúdie na potkanoch a králikoch nepotvrdili žiadne teratogénne účinky ani žiadne toxické účinky

na plod alebo gravidné zviera. Bezpečnosť tulatromycínu počas gravidity a laktácie nebola u hovädzieho dobytká a ošípaných stanovená. Používať len podľa zhodnotenia prospechu / rizika lieku zodpovedným veterinárnym lekárom.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Nie sú známe.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Hovädzí dobytok:

Subkutánne podanie.

Jednorazová subkutánna injekcia 2,5 mg tulatromycínu/kg telesnej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg telesnej hmotnosti). Pri liečbe hovädzieho dobytká nad 300 kg telesnej hmotnosti rozdeliť dávku tak, aby na jedno miesto nebolo injikovaných viac ako 7,5 ml.

Ošípané:

Intramuskulárne podanie.

Jednorazová intramuskulárna injekcia 2,5 mg tulatromycínu/kg telesnej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg telesnej hmotnosti) do krku.

Pri liečbe ošípaných nad 80 kg telesnej hmotnosti rozdeliť dávku tak, aby na jedno miesto nebolo injikovaných viac ako 2 ml.

Pri akomkoľvek respiračnom ochorení sa odporúča liečiť zvieratá v počiatočných štádiách ochorenia a zhodnotiť odpoveď na liečbu za 48 hodín po injekcii. Ak klinické príznaky respiračného ochorenia pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo dôjde k recidíve, liečba by mala byť zmenená za použitia iného antibiotika a je treba pokračovať až do vymiznutia klinických príznakov.

Ovce:

Intramuskulárne podanie.

Jednorazová intramuskulárna injekcia 2,5 mg tulatromycínu/kg telesnej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg telesnej hmotnosti) do krku.

Aby sa zaistilo správne dávkovanie, telesná hmotnosť má byť stanovená tak presne, ako je to možné, aby sa predišlo poddávkovaniu. Pri použití viacdávkovej liekovky sa odporúča použitie aspiračnej ihly alebo dávkovacieho injekčného automatu, aby sa predišlo nadmernému prepichovaniu gumového uzáveru. Zátka môže byť bezpečne prepichnutá až 50-krát.

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá) ak sú potrebné

U hovädzieho dobytká pri podaní troj-, päť- alebo desaťnásobku odporúčanej dávky boli pozorované prechodné príznaky spojené s problémami v mieste injekcie, ktoré zahrňovali nekľud, trasenie hlavy, hrabanie nohou po zemi a krátke zníženie príjmu krmiva. Mierna degenerácia myokardu bola pozorovaná u hovädzieho dobytká, ktorý dostal päťnásobok až šesťnásobok odporúčanej dávky.

U mladých ošípaných vážiacich približne 10 kg, po podaní troj- alebo päťnásobku liečebnej dávky boli pozorované prechodné príznaky spojené s problémami v mieste injekcie a zahrňovali nadmernú vokalizáciu a nekľud. Taktiež bolo pozorované krívanie, ak bola miestom aplikácie zadná noha.

U jahniat (zhruba vo veku 6 týždňov) po podaní troj- alebo päťnásobku odporúčanej dávky boli pozorované prechodné príznaky spojené s problémami v mieste injekcie, zahrňovali ustupovanie vzad, trasenie hlavou, škrabanie v mieste injekcie, polihovanie a bľakot.

4.11 Ochranná (-é) lehota (-y)

Hovädzí dobytok (mäso a vnútornosti): 22 dní.

Ošípané (mäso a vnútornosti): 13 dní.

Ovce (mäso a vnútornosti): 16 dní.

Nie je registrovaný na použitie u laktujúcich zvierat produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu.

Nepoužívať u gravidných zvierat, ktoré sú určené na produkciu mlieka na ľudskú spotrebu počas 2 mesiacov pred očakávaným pôrodom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Makrolid. Kód ATCvet: QJ01FA94.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Tulatromycín je polosyntetická makrolidová antimikrobiálna látka, ktorá pochádza z fermentačného produktu. Odlišuje sa od mnohých iných makrolidov v tom, že má dlhotrvajúci účinok, ktorý je čiastočne spôsobený jeho tromi amínovými skupinami; preto dostal chemické podskupinové označenie triamilid.

Makrolidy sú bakteriostaticky účinkujúce antibiotiká a inhibujú nepostrádateľnú biosyntézu bielkovín vďaka ich schopnosti selektívne sa viazať na bakteriálnu ribozomálnu RNA. Pôsobia prostredníctvom stimulácie disociácie peptidyl-tRNA z ribozómu počas procesu translokácie.

Tulatromycín má *in vitro* účinnosť proti *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis* a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* a *Bordetella bronchiseptica*, bakteriálnym patogénom najčastejšie spájaným s respiračným ochorením hovädzieho dobytku, respektíve ošípaných. Zvýšené hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) boli zistené u niektorých izolátov *Histophilus somni* a *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Bola stanovená *in vitro* účinnosť proti *Dichelobacter nodosus* (vir), bakteriálnemu patogénu, ktorý je najčastejšie spájaný s infekčnou pododermatitídou (nekrobacilózou) u oviec.

Tulatromycín má taktiež *in vitro* účinnosť proti *Moraxella bovis*, bakteriálnemu patogénu najčastejšie spojenému s infekčnou bovinou keratokonjunktivitídou (IBK).

Inštitút pre klinické a laboratórne normy (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) stanovil klinické limitné hodnoty tulatromycínu proti *M. haemolytica*, *P. multocida* a *H. somni* boviného respiračného pôvodu a *P. multocida* a *B. bronchiseptica* prasačieho respiračného pôvodu takto: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ citlivé a $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ rezistentné. Pre *A. pleuropneumoniae* prasačieho respiračného pôvodu bola stanovená limitná hodnota citlivosti $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI tiež zverejnil limity pre tulatromycín založené na diskovej difúznej metóde (CLSI dokument VET08, 4th ed, 2018). Pre *H. parasuis* nie sú klinické limitné hodnoty k dispozícii. EUCAST ani CLSI nevyvinula štandardné metódy testovania antibakteriálnych látok proti veterinárnym druhom *Mycoplasma*, a preto neboli stanovené žiadne interpretačné kritériá.

Rezistencia na makrolidy sa môže vyvinúť mutáciami génov, ktoré kódujú ribozomálnu RNA (rRNA) alebo niektorých ribozomálnych proteínov, enzymatickou modifikáciou (metyláciou) cieľového miesta 23S rRNA. Obvykle sa tým zvyšuje skrížená rezistencia s linkozamidmi a skupinou B streptogramínov (MLS_B rezistencia); buď enzymatickou inaktíváciou alebo makrolidovým efluxom. MLS_B rezistencia môže byť vrodenná alebo získaná. Rezistencia môže byť chromozomálna alebo kódovaná plazmidom a môže byť prenosná, ak je spojená s transpozónami, plazmidami, integračnými a konjugačnými prvkami. Navyše plasticitu genómu mykoplazmy zvyšuje horizontálny transfer veľkých chromozomálnych fragmentov.

Tulatromycín okrem svojich antimikrobiálnych vlastností vykazuje v pokusných štúdiách tiež imunomodulačnú a protizápalovú aktivitu. Tulatromycín spúšťa apoptózu (programovanú bunkovú smrť) v polymorfonukleárných bunkách (PMN; neutrofily) dobytku aj ošípaných a odstránenie apoptotických buniek makrofágmi. Znižuje tvorbu prozápalových mediátorov leukotriénu B4 a CXCL-8 a indukuje tvorbu protizápalového lipidu lipoxinu A4 podporujúceho hojenie zápalu.

5.2 Farmakokinetické údaje

Farmakokinetický profil tulatromycínu u hovädzieho dobytku po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 2,5 mg/kg telesnej hmotnosti bol charakterizovaný rýchlou a výraznou absorpciou a následne rozsiahlou distribúciou a pomalou elimináciou. Maximálna koncentrácia ($C_{\max}$) v plazme bola približne 0,5 µg/ml; dosiahnutá približne 30 minút po aplikácii dávky ($T_{\max}$). Koncentrácie tulatromycínu v pľúcnom homogenáte boli podstatne vyššie než v plazme. Existujú jasné dôkazy o významnej akumulácii tulatromycínu v neutrofiloch a alveolárnych makrofágoch. Avšak *in vivo* koncentrácia tulatromycínu v mieste infekcie pľúc nie je známa. Maximálne koncentrácie boli nasledované pomalým systemickým poklesom s polčasom eliminácie ($t_{1/2}$) 90 hodín v plazme. Väzba na proteíny plazmy bola nízka, približne 40%. Objem distribúcie v ustálenom stave (V_{ss}) stanovený po intravenózne aplikácii bol 11 L/kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po subkutánnej aplikácii u hovädzieho dobytku bola približne 90%.

Farmakokinetický profil tulatromycínu u ošipáných po podaní jednorazovej intramuskulárnej dávky 2,5 mg/kg telesnej hmotnosti bol taktiež charakterizovaný rýchlou a výraznou absorpciou a následne rozsiahlou distribúciou a pomalou elimináciou. Maximálna koncentrácia ($C_{\max}$) v plazme bola približne 0,6 µg/ml; dosiahnutá približne 30 minút po aplikácii dávky ($T_{\max}$). Koncentrácie tulatromycínu v pľúcnom homogenáte boli podstatne vyššie než v plazme. Existujú jasné dôkazy o významnej akumulácii tulatromycínu v neutrofiloch a alveolárnych makrofágoch. Avšak *in vivo* koncentrácia tulatromycínu v mieste infekcie pľúc nie je známa. Maximálne koncentrácie boli nasledované pomalým systemickým poklesom s polčasom eliminácie ($t_{1/2}$) 91 hodín v plazme. Väzba na proteíny plazmy bola nízka, približne 40%. Objem distribúcie v ustálenom stave (V_{ss}) stanovený po intravenózne aplikácii bol 13,2 l/kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po intramuskulárnej aplikácii u ošipáných bola približne 88%.

Farmakokinetický profil tulatromycínu u oviec po podaní jednorazovej intramuskulárnej dávky 2,5 mg /kg telesnej hmotnosti dosiahol maximálne koncentrácie v plazme ($C_{\max}$) 1,19 µg / ml po približne 15 minútach ($T_{\max}$) od podania. Biologický polčas eliminácie ($t_{1/2}$) bol 69,7 hodiny. Väzba na proteíny plazmy bola približne 60-75%. Po intravenóznom podaní bol distribučný objem v ustálenom stave (V_{ss}) 31,7 l / kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po intramuskulárnom podaní bola u oviec 100%.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monotioglycerol
Propylénglykol
Kyselina citrónová
Kyselina chlorovodíková, rozriediť
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda pre injekcie

6.2 Závažné inkompatibility

Z dôvodu chýbania štúdií inkompatibility sa tento veterinárny liek nesmie miešať s inými veterinárnymi liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v pôvodnom obale: 2 roky.
Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného balenia: 28 dní.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Typu 1 sklenené liekovky s chlórbutylovou zátkou pokrytou fluóropolymérom a hliníkovým uzáverom.

Veľkosť balenia:

Kartónová krabica obsahujúca 1 liekovku 50 ml.

Kartónová krabica obsahujúca 1 liekovku 100 ml.

Kartónová krabica obsahujúca 1 liekovku 250 ml.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov.

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s platnými predpismi.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/2/20/263/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03/12/2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto veterinárnom lieku sú uvedené na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (<http://www.ema.europa.eu/>).

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Neuplatňuje sa.