

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý 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 nažloutlý 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) vyvolané *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* a *Mycoplasma bovis* citlivými k tulathromycinu. Přítomnost onemocnění ve skupině musí být stanovena před použitím přípravku. Léčba infekční bovinní keratokonjunktivitidy (IBK) vyvolanou *Moraxella bovis* citlivou k tulathromycinu.

Prasata

Léčba a metafylaxe respiračního onemocnění prasat (SRD) vyvolaného *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* a *Bordetella bronchiseptica* citlivými k tulathromycinu.

Přítomnost onemocnění ve skupině musí být stanovena před použitím přípravku. 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) vyvolané virulentním *Dichelobacter nodosus* vyžadující systémovou léčbu.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat v případech přecitlivělosti k makrolidovým antibiotikům nebo na kteroukoli pomocnou látku.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

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

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 vykazoval omezenou účinnost u ovcí s vážnými klinickými příznaky nebo chronickou nekrobacilózou, proto by měl být podáván pouze v počáteční fázi nekrobacilózy.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Použití přípravku by mělo být založeno na kultivaci a stanovení citlivosti mikroorganismů pocházejících z výskytů případů onemocnění na farmě. Pokud to není možné, je nutné založit terapii na místních (regionálních, na úrovni farmy) epizootologických informacích o citlivosti cílové bakterie. Při použití přípravku je nutno vzít v úvahu oficiální 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, linkosamidy a streptograminy skupiny B, z důvodu možné zkřížené rezistence.

Pokud dojde k reakci přecitlivělosti, měla by být zahájena odpovídající léčba bez prodlení.

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 kontaktu s pokožkou je třeba okamžitě umýt pokožku 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 veterinárního léčivého přípravku u skotu způsobuje velmi často přechodné bolestivé reakce a lokální otok v místě injekčního podání, které mohou 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 krváceniny) 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

Nejsou známy.

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.

Při jakémkoliv respiračním 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 by měla být živá hmotnost stanovena co nejpřesněji, jak je to možné, aby se předešlo poddávkování. Zátku lze bezpečně propíchnout max. 100krát. Pro vícenásobné použití injekční lahvičky se doporučuje použití aspirační jehly nebo injekčního automatu, aby se předešlo nadměrnému propíchování zátky.

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 diskomfortem 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 pětinasobek až šestinasobek doporučené dávky.

U mladých prasat vážících přibližně 10 kg po podání troj- nebo pětinasobku léčebné dávky byly pozorovány přechodné příznaky spojené s diskomfortem v místě podání, nadměrná vokalizace a neklid. Taktéž bylo pozorováno kulhání, pokud byla místem aplikace pánevní končetina.

U jehňat (zhruba v 6 týdnech věku) po podání troj- nebo pětinasobku doporučené dávky byly pozorovány přechodné příznaky spojené s diskomfortem 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 působící antibiotika inhibující 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*, *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) u ovcí.

Tulathromycin má rovněž *in vitro* účinnost proti *Moraxella bovis*, bakteriálnímu patogenu nejčastěji spojenému s infekční bovinní keratokonjunktivitidou (IBK).

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) stanovil klinické hraniční hodnoty tulathromycinu

proti *M. haemolytica*, *P. multocida* a *H. somni* bovinního respiračního původu a *P. multocida* a *B. bronchiseptica* prasečího respiračního původu takto: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ citlivé a $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ rezistentní. Pro *A. pleuropneumoniae* prasečího respiračního původu byla stanovena hraniční hodnota citlivosti $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI také zveřejnil klinické hraniční hodnoty pro tulathromycin založené na diskové difúzní metodě (CLSI dokument VET08, 4. vyd., 2018). Pro *H. parasuis* nejsou klinické hraniční hodnoty k dispozici. EUCAST ani CLSI nevytvořily standardní metody pro testování účinnosti antibakteriálních látek proti veterinárním druhům bakterií rodu *Mycoplasma*, a proto nebyla stanovena žádná interpretační kritéria.

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 streptograminy skupiny B (MLS_B rezistence); nebo enzymatickou inaktivací, a nebo efluxem makrolidů. MLS_B rezistence může být konstitutivní nebo indukibilní. Rezistence může být chromozomální nebo kódována plazmidem a může být přenosná, pokud je spojena s transpozony, plazmidy, integračními a konjugacími elementy. Navíc plasticitu genomu *Mycoplasma* zvyšuje horizontální transfer velkých fragmentů chromozomů.

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 $\mu\text{g/ml}$; 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 také charakterizován rychlou a výraznou absorpcí a následně rozsáhlou distribucí a pomalou eliminací. Maximální koncentrace (c_{max}) v plazmě byla přibližně 0,6 $\mu\text{g/ml}$; 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 $\mu\text{g/ml}$ 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

Thioglycerol
Propylenglykol
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

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Injekční lahvičky z čirého skla (typ II Ph. Eur.) uzavřené bromobutylovou gumovou zátkou a hliníkovou pertlí.

Velikosti balení:

Papírová krabička obsahující 1 injekční lahvičku o objemu 20 ml
Papírová krabička obsahující 1 injekční lahvičku o objemu 50 ml
Papírová krabička obsahující 1 injekční lahvičku o objemu 100 ml
Papírová krabička obsahující 1 injekční lahvičku o objemu 250 ml

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

LIVISTO Int'l, S.L.
Av. Universitat Autònoma, 29
08290 Cerdanyola del Vallès (Barcelona)
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

96/070/20-C

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. 11. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Září 2022

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.