

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 50 mL
Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 100 mL

(za primenu na životinjama)

Proizvođač: **KRKA, D.D., NOVO MESTO**

Adresa: **Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Slovenija**

Podnosilac zahteva: **KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Jurija Gagarina, 26/V/II, Beograd, Republika Srbija**

Broj rešenja: 323-01-00455-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 50 mL

Broj rešenja: 323-01-00456-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 100 mL

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Rešenjem o ispravci br. 323-14-00053-2022-8-003 od 04.11.2022.

1. IME LEKA

Tuloxxin® 100 mg/mL
100 mg/mL
rastvor za injekciju
za goveda, svinje i ovce
tulatromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekciju sadrži:

Aktivna supstanca:

Tulatromicin 100 mg

Pomoćna supstanca:

Monotioglicerol 5 mg

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci videti tačku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju
Bistar, bezbojan do bledo žut ili braonkast rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Ciljne vrste životinja

Goveda, svinje i ovce.

4.2 Indikacije

Goveda

Lečenje i metafilaksa respiratornih bolesti goveda uzrokovanih sa *Manheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis* osetljivim na tulatromicin. Neophodno je utvrditi postojanje oboljenja u grupi pre početka upotrebe leka.

Lečenje infektivnog bovinog keratokonjunktivitisa (IBK) uzrokovanih sa *Moraxella bovis* osetljivim na tulatromicin.

Svinje

Lečenje i metafilaksa respiratornih bolesti svinja uzrokovanih bakterijama *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* osetljivim na tulatromicin. Neophodno je utvrditi postojanje oboljenja u

Broj rešenja: 323-01-00455-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 50 mL

Broj rešenja: 323-01-00456-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 100 mL

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Rešenjem o ispravci br. 323-14-00053-2022-8-003 od 04.11.2022.

grupi pre početka upotrebe leka. Ovaj lek bi jedino trebalo koristiti ukoliko se kod svinja očekuje razvoj bolesti u toku 2-3 dana.

Ovce

Lečenje ranih faza infektivnog pododermatitisa (zarazne šepavosti) povezanog sa virulentnim *Dichelobacter nodosus* koji zahteva sistemsku terapiju.

4.3 Kontraindikacije

Ne davati životinjama preosetljivim na makrolidne antibiotike ili bilo koju od pomoćnih supstanci.

4.4 Posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu

Javlja se ukrštena rezistencija sa ostalim makrolidima. Ne davati simultano sa antiinfektivima koji imaju sličan način delovanja, poput drugih makrolida ili linkozamida.

Ovce:

Efikasnost antimikrobnog lečenja zarazne šepavosti kod ovaca može biti umanjena pod uticajem određenih faktora, koji uključuju pre svega visok procenat vlage i loše higijenske uslove. Zbog toga, lečenje treba sprovoditi zajedno sa poboljšanjem uslova držanja i nege životinja. Smanjena efikasnost leka je zabeležena i u slučajevima pojave težih simptoma zarazne šepavosti kod ovaca, kao i kod hroničnog toka bolesti, tako da se primena leka preporučuje samo u ranoj fazi.

4.5 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebne mere opreza pri upotrebi leka kod životinja

Upotreba leka treba da bude zasnovana na ispitivanju osetljivosti bakterija izolovanih sa životinje. Ukoliko to nije moguće, terapija bi trebalo da se zasniva na lokalnim (regionalnim, farmskim) epidemiološkim podacima o osetljivosti ciljnih bakterija. Prilikom upotrebe leka potrebno je uzeti u obzir zvaničnu, nacionalnu i regionalnu antimikrobnu politiku. Upotreba leka koja se razlikuje od uputstava iz Sažetka karakteristika leka može povećati prevalencu bakterija rezistentnih na tulatromicin i može smanjiti efikasnost terapije drugim makrolidima, linkozamidima i streptogramima grupe B, zbog potencijalne ukrštene rezistencije.

Ukoliko dođe do reakcije preosetljivosti, bez odlaganja treba primeniti odgovarajuću terapiju.

Posebna upozorenja za osobe koje daju veterinarski lek životinjama

Tulatromicin iritira oči. Ako slučajno dođe u kontakt sa očima, odmah isprati oči čistom vodom. Tulatromicin može da izazove preosetljivost u dodiru sa kožom. Ako se lek slučajno prospe na kožu, odmah je isperite sapunom i vodom. Ovaj lek može prouzrokovati reakcije hipersenzitivnosti (alergija). Ljudi koji su preosetljivi na tulatromicin treba da izbegavaju kontakt sa proizvodom. Operite ruke posle davanja leka. U slučaju samoubrizgavanja leka odmah potražiti savet lekara i pokazati mu uputstvo za lek ili etiketu.

4.6 Neželjene reakcije

Lek dat subkutano kod goveda često izaziva prolazni bol i otok na mestu ubrizgavanja koji može da perzistira do 30 dana. Takve reakcije nisu primećene kod svinja posle intramuskularne aplikacije.

Broj rešenja: 323-01-00455-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 50 mL

Broj rešenja: 323-01-00456-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 100 mL

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Rešenjem o ispravci br. 323-14-00053-2022-8-003 od 04.11.2022.

Na mestu davanja leka mogu se pojaviti patomorfološke reakcije, uključujući i reverzibilne reakcije kongestije, edema, fibroze i hemoragija u toku 30 dana nakon aplikacije kod obe vrste.

Kod ovaca je nakon intramuskularne aplikacije leka gotovo uobičajena pojava prolaznih promena koje se manifestuju u vidu nelagodnosti (otresanje glavom, trljanje mesta aplikacije leka, izdvajanje), a povlače se za nekoliko minuta.

Učestalost pojave neželjenih dejstava je definisana prema sledećoj konvenciji:

- veoma česta (više od 1 na 10 životinja ima simptome neželjenih dejstava tokom trajanja jednog tretmana)
- česta (više od 1, ali manje od 10 životinja na 100 životinja)
- povremena (više od 1, ali manje od 10 životinja na 1000 životinja)
- retka (više od 1, ali manje od 10 životinja na 10 000 životinja)
- veoma retka (manje od 1 životinje na 10 000 lečenih životinja, uključujući i izolovane slučajeve).

4.7 Upotreba tokom graviditeta i laktacije

Laboratorijska ispitivanja na pacovima i kunićima nisu pokazala teratogene, fetotoksične ili maternotoksične efekte. Bezbedna primena tulatromicina tokom graviditeta i laktacije još uvek nije dokazana kod goveda i svinja. U ovim slučajevima lek se može primeniti jedino na osnovu procena bezbednosti i rizika ordinirajućeg veterinara.

4.8 Interakcije

Nisu poznate.

4.9 Doziranje i način primene

Goveda

Subkutana primena.

Jedna subkutana injekcija od 2.5 mg tulatromicina/kg telesne mase (ili 1 mL/40 kg telesne mase).

Kod lečenja goveda telesne mase preko 300 kg, podelite dozu tako da se na jedno mesto ne ubrizgava više od 7.5 mL.

Svinje

Intramuskularna primena.

Jedna intramuskularna injekcija od 2.5 mg tulatromicina/kg telesne mase (ili 1 mL/40 kg telesne mase) u vrat.

Kod lečenja svinja telesne mase preko 80 kg, podelite dozu tako da se na jedno mesto ne ubrizgava više od 2 mL.

Kada su u pitanju respiratorne bolesti, savetuje se lečenje životinja u ranom stadijumu oboljenja i procena terapije u roku od 48 sati nakon injekcije. Ako se klinički znaci respiratorne bolesti nastave ili ako se pogoršaju, ili ako dođe do relapsa, terapiju treba izmeniti, koristiti drugi antibiotik i davati ga dok se klinički znaci ne povuku.

Broj rešenja: 323-01-00455-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 50 mL

Broj rešenja: 323-01-00456-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 100 mL

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Rešenjem o ispravci br. 323-14-00053-2022-8-003 od 04.11.2022.

Ovce

Intramuskularna primena.

Jedna intramuskularna injekcija od 2.5 mg tulatromicina/kg telesne mase (ili 1 mL/40 kg telesne mase) u vrat.

Da bi se obezbedila tačna doza, telesnu masu treba utvrditi što je tačnije moguće kako bi se izbeglo davanje premalih doza.

U sledećoj tabeli su navedene približne smernice (primeri) za doziranje kod životinja (doza po životinji) kod različitih potkategorija, međutim, stvarnu telesnu masu bi trebalo odrediti što je tačnije moguće i prema njoj prilagoditi zapreminu leka koji se daje:

Ciljne vrste životinja/potkategorije (primer telesne mase)	Doza tulatromicina (mg po životinji sa telesnom masom iz primera)	Doza leka (mL po životinji sa telesnom masom iz primera)
Telad (50 kg)	125	1.25
Junad (150 kg)	375	3.75
Krave, odrasla goveda (550 kg)	1375	13.75
Svinje u završnom tovu (60 kg)	150	1.5
Mlade krmače i nerasti (160 kg)	400	4
Ovce (60 kg)	150	1.5

Zapušač se može bezbedno probosti do 20 puta. Kada lečite grupu životinja u jednoj turi, koristite iglu za izvlačenje postavljenu u zapušač bočice da bi se izbeglo prekomerno probadanje zapušača. Iglu za izvlačenje uklonite nakon terapije.

4.10 Predoziranje

Kod goveda 3, 5 ili 10 puta veća doza od preporučene dovodi do prolaznih promena na mestu aplikacije, nelagodnosti koja se manifestuje mahanjem glavom, udaranjem nogom o zemlju i privremenim gubitkom apetita. Blaga degeneracija miokarda je primećena kod goveda koja su primila 5 do 6 puta veću dozu od preporučene.

Kod prasadi telesne mase oko 10 kg koja su dobila 3 do 5 puta veću dozu od propisane uočene su prolazne promene povezane sa nelagodnošću na mestu primene i uključivali su prekomernu vokalizaciju i nemir životinje. Takođe je primećeno hramanje životinje kad je lek aplikovan u zadnju nogu.

Kod jagnjadi starosti oko 6 nedelja, 3 i 5 puta veća doza od preporučene dovodi do pojave prolaznih promena koje se manifestuju u vidu nelagodnosti (hodanje unazad, otresanje glavom, trljanje mesta aplikacije leka, ležanje i ustajanje, blejanje).

Broj rešenja: 323-01-00455-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 50 mL

Broj rešenja: 323-01-00456-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 100 mL

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Rešenjem o ispravci br. 323-14-00053-2022-8-003 od 04.11.2022.

4.11 Karenca

Goveda (meso i iznutrice):	22 dana
Svinje (meso i iznutrice):	13 dana
Ovce (meso i iznutrice):	16 dana

Ne daje se životinjama u laktaciji čije se mleko koristi u ishrani ljudi.

Ne daje se gravidnim životinjama 2 meseca pre partusa ukoliko se njihovo mleko koristi u ishrani ljudi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, makrolidi, linkozamidi i streptogramini; makrolidi

ATCvet kod: QJ01FA94

5.1 Farmakodinamski podaci

Tulatromicin je polusintetski makrolidni antibiotik koji je nastao kao proizvod fermentacije. Razlikuje se od drugih makrolida dužim vremenom delovanja što je delom u vezi sa tri amino grupe koje sadrži. Iz tog razloga je svrstan u posebnu potklasu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici koji inhibiraju sintezu esencijalnih proteina vezujući se za rRNA. Deluju tako sto stimulišu disocijaciju peptidil-tRNK iz ribozoma tokom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* delotvoran protiv: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, te *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, bakterijskih patogena koji su najčešće povezani s respiratornim bolestima goveda, odnosno svinja. Povišene vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) pronađene su u nekim izolatima *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Dokazana je *in vitro* aktivnost protiv *Dichelobacter nodosus* (*vir*), bakterijskog patogena najčešće povezanog sa infektivnim pododermatitism kod ovaca.

Tulatromicin je *in vitro* takođe delotvoran protiv *Moraxella bovis*, uzročnika infektivnog bovinog keratokonjunktivitisa (IBK).

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. CLSI) definisao je kliničke tačke osetljivosti za tulatromicina protiv *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni* poreklom iz respiratornog trakta goveda i *P. multocida* i *B. bronchiseptica* poreklom iz respiratornog trakta svinja kao osetljive ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ i rezistentne na ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$. Za *A. pleuropneumoniae* poreklom iz respiratornog trakta svinja tačka osetljivosti je postavljena na ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. Takođe, CLSI je objavio kliničke tačke osetljivosti za tulatromicin zasnovane na disk-difuzionoj metodi (CLSI dokument VET08, 4. izdanje 2018). Za *H. parasuis* nisu dostupne kliničke tačke osetljivosti. Ni EUCAST ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih supstanci protiv veterinarskih *Mycoplasma* vrsta, a samim tim nisu definisani nikakvi kriterijumi za tumačenje.

Broj rešenja: 323-01-00455-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 50 mL

Broj rešenja: 323-01-00456-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 100 mL

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Rešenjem o ispravci br. 323-14-00053-2022-8-003 od 04.11.2022.

Rezistencija na makrolide se može razviti mutacijama gena koji kodiraju ribozomalnu RNK (rRNK) ili neke ribozomalne proteine, enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mesta 23S rRNK, što generalno dovodi do ukrštene rezistencije sa linkozamidima i streptograminima grupe B (MLSB rezistencija); enzimskom inaktivacijom; ili efluksom makrolida. MLSB rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti hromozomska ili kodirana plazmidima i može biti prenosna ako je povezana sa transpozonom ili plazmidima, intergrativnim ili konjugativnim elementima. Pored toga, genomska plastičnost *Mycoplasma* vrsta pojačana je horizontalnim prenosom velikih hromozomskih fragmenata.

Pored svojih antimikrobnih osobina, tulatromicin je u eksperimentalnim ispitivanjima ispoljio sposobnost imunološkog moduliranja i antiinflamatornog delovanja. U polimorfonuklearnim ćelijama (PMN, neutrofili) goveda i svinja, tulatromicin podstiče apoptozu (programirana smrt ćelije) i klirens apoptičkih ćelija pomoću makrofaga. Tulatromicin smanjuje proizvodnju pro-inflamatornog medijatora leukotrijena B4 i CXCL-8 i indukuje proizvodnju antiinflamatornih i pro-resolving lipida lipoksin A4.

5.2 Farmakokinetički podaci

Tulatromicin dat subkutano govedima u dozi od 2.5 mg/kg telesne mase karakteriše brza resorpcija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi postiže se 30 minuta posle aplikacije (0.5 µg/mL). Koncentracija tulatromicina u plućima je veća od one u plazmi. Postoje čvrsti dokazi o akumuliranju tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Koncentracija u plazmi sporo opada tako da je poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) 90 časova. Bioraspoloživost tulatromicina datog subkutano kod goveda iznosi približno 90%.

Kod svinja, tulatromicin dat intramuskularno u dozi od 2.5 mg/kg t.m. takođe karakteriše brza resorpcija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija u plazmi (0.6 µg/mL) postiže se 30 minuta posle aplikacije. Koncentracija tulatromicina u plućima je veća od one u plazmi. Postoje čvrsti dokazi o akumuliranju tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Koncentracija u plazmi sporo opada tako da je poluvreme eliminacije 91 sat. Biološka raspoloživost tulatromicina datog intramuskularno kod svinja je približno 88%.

Kod ovaca, farmakokinetički profil tulatromicina datog intramuskularno u dozi od 2.5 mg/kg karakteriše se maksimalnom koncentracijom u plazmi (C_{max} 1,19 µg/mL) koja se postiže 15 minuta posle aplikacije (t_{max}) a poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi 69.7 sati. Za proteine plazme se vezuje oko 60-75%. Volumen distribucije u stanju ravnoteže (V_{ss}) određen nakon intravenske primene iznosio je 31.7 L/kg. Biološka raspoloživost tulatromicina datog intramuskularno kod ovaca iznosi 100%.

5.3 Podaci o uticaju na životnu sredinu

Kada se koristi na propisan način lek ne predstavlja opasnost po životnu sredinu.

Broj rešenja: 323-01-00455-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 50 mL

Broj rešenja: 323-01-00456-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 100 mL

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Rešenjem o ispravci br. 323-14-00053-2022-8-003 od 04.11.2022.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Propilenglikol
Monotioglicerol
Limunska kiselina
Hlorovodonična kiselina (za prilagođavanje pH)
Natrijum hidroksid (za prilagođavanje pH)
Voda za injekciju.

6.2 Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj veterinarski lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3 Rok upotrebe

Rok upotrebe: 3 godine.
Rok upotrebe posle prvog otvaranja: 28 dana.

6.4. Posebna upozorenja za čuvanje leka

Nisu potrebni posebni temperaturni uslovi za čuvanje.
Čuvati u originalnom pakovanju.
Nakon otvaranja čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: Providne staklene bočice tipa I zapremine od 50 mL ili 100 mL sa hlorobutil/butil film slojevitim gumenim zatvaračem tipa I i aluminijumskim poklopcem sa plastičnim umetkom koji se skida.

Spoljašnje pakovanje: kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu zapremine 50 mL ili 100 mL.

6.6 Posebne mere uništavanja neupotrebljenog leka ili ostatka leka

Neupotrebljeni veterinarski lek ili otpadni materijali koji nastanu upotrebom veterinarskog leka uništavaju se u skladu sa važećim propisima.

7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD
Jurija Gagarina, 26/V/II, Beograd, Republika Srbija

8. BROJ DOZVOLE ZA LEK

323-01-00455-18-001 za Tuloxxin® 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 50 mL

Broj rešenja: 323-01-00455-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 50 mL

Broj rešenja: 323-01-00456-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 100 mL

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Rešenjem o ispravci br. 323-14-00053-2022-8-003 od 04.11.2022.

323-01-00456-18-001 za Tuloxxin® 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 100 mL

9. DATUM IZDAVANJA PRVE DOZVOLE, ODNOSNO OBNOVE DOZVOLE

23.07.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.09.2022.

11. OGRANIČENJE PRODAJE, DISTRIBUCIJE I UPOTREBE LEKA

Lek se može izdavati samo na recept veterinara.

Broj rešenja: 323-01-00455-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 50 mL

Broj rešenja: 323-01-00456-18-001 od 23.07.2019. za lek Tuloxxin®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 1 x 100 mL

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Rešenjem o ispravci br. 323-14-00053-2022-8-003 od 04.11.2022.