

УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА
на ветеринарно – медицински препарат

Tuloxxin – Tuloxxin 100 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and sheep
Тулоксин 100 mg/ml раствор за инјектирање за говеда, свињи и овци

фармацевтска форма
раствор за инјектирање

генеричко име на ветеринарно – медицинскиот препарат
тулатромицин

1. Име и адреса на носителот на одобрението за ставање во промет и име и адреса на производителот

Име и адреса на носителот на одобрението за ставање во промет:

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје
ул. "Христо Татарчев – 1" бр.101
1000 Скопје,
Република Македонија

Име и адреса на производителот:

KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germany

2. Име на ветеринарно – медицинскиот препарат

Тулоксин 100 mg/ml раствор за инјектирање за говеда, свињи и овци

1 ml од растворот за инјектирање содржи:

Активна супстанција:

тулатромицин 100 mg

Помошни супстанции:

Монотиоглицерол 5 mg, пропилен гликол, лимонска киселина, хидрохлорна киселина (за прилагодување на pH), натриум хидроксид (за прилагодување на pH), вода за инјекции.

Бистар, безбоен до бледо жолт или бледо кафен раствор.

3. Терапевтски индикации

Говеда

Лекување и метафилакса (групна превентивна терапија) на респираторна болест кај говедата поврзана со бактериите *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* и *Mycoplasma bovis*, кои се осетливи на тулатромицин. Присуството на болеста во стадото треба да се утврди пред да се започне со метафилактична терапија.

Лекување на инфективен кератоконјунктивитис кај говедата (IBK) поврзан со бактеријата *Moraxella bovis*, која е осетлива на тулатромицин.

Свињи

Лекување и метафилакса (групна превентивна терапија) на респираторна болест кај свињите поврзана со бактериите *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* и *Bordetella bronchiseptica*, кои се осетливи на тулатромицин. Присуството на болеста во стадото треба да се утврди пред да се започне со метафилактична терапија. Ветеринарно-медицинскиот препарат треба да се користи само ако се очекува кај свињите да се развие болеста во период од 2 до 3 дена.

Овци

Лекување на раните фази на инфективниот пододерматитис (гниење на копитата), поврзан со вирулентниот *Dichelobacter nodosus*, за кој е потребна системска терапија.

4. Контраиндикации

Да не се употребува во случаи на хиперсензитивност на макролидни антибиотици или на било која од помошните супстанции.

Да не се употребува истовремено со други макролиди или линкозамиди.

5. Несакани дејства

Субкутаната администрација на тулатромицин кај говедата предизвикува многу чести минливи реакции на болка и локални отоци на местото на инјектирање кои можат да бидат присутни до 30 дена. Не се забележани такви реакции кај свињите и овците по интрамускулна администрација. Патоморфолошките реакции на местото на инјектирање (вклучувајќи реверзибилни промени на конгестија, едем, фиброза и хеморагија) се многу честа појава кај говеда и свињи во периодот од 30 дена по инјектирањето.

Кај овците, по интрамускулна инјекција доаѓа до многу честа појава на минливи знаци на непријатност (тресење на главата, триење на местото на инјектирање, плашливо движење наназад). Овие знаци се повлекуваат за неколку минути.

Честотата на несаканите дејства е дефинирана врз основа на следнава класификација:

- **многу чести несакани дејства** (може да се појават кај повеќе од 1 на 10 третирани животни)
- **чести несакани дејства** (може да се појават кај повеќе од 1, но помалку од 10 на 100 третирани животни)
- **помалку чести несакани дејства** (може да се појават кај повеќе од 1, но помалку од 10 на 1,000 третирани животни)
- **ретки несакани дејства** (може да се појават кај повеќе од 1, но помалку од 10 на 10,000 третирани животни)
- **многу ретки несакани дејства** (може да се појават кај помалку од 1 на 10,000 третирани животни, вклучувајќи и изолирани извештаи).

Ако забележите некои сериозни несакани дејства или некои други несакани дејства кои не се наведени во ова упатство за употреба, ве молиме информирајте го вашиот доктор по ветеринарна медицина.

Покрај тоа, несаканите дејства на лекот можете да ги пријавите преку вашиот национален систем за пријавување.

6. Видови на животни за кои што е наменет ветеринарно - медицинскиот препарат
--

Говеда, свињи и овци

7. Дозирање за секој поединечен вид, начин и фреквенција на примена и препорака за правилна употреба

Говеда (лекување и метафилактика)

2,5 mg тулатромицин/kg телесна тежина (што е еквивалентно на 1 ml/40 kg телесна тежина).

Една поткожна инјекција. За лекување на говеда со телесна тежина поголема од 300 kg, поделете ја дозата така што не треба да се инјектираат повеќе од 7,5 ml на едно исто место.

Свињи

2,5 mg тулатромицин/kg телесна тежина (што е еквивалентно на 1 ml/40 kg телесна тежина).

Една интрамускулна инјекција во вратот. За лекување на свињи со телесна тежина поголема од 80 kg, поделете ја дозата така што не треба да се инјектираат повеќе од 2 ml на едно исто место.

Овци

2,5 mg тулатромицин/kg телесна тежина (што е еквивалентно на 1 ml/40 kg телесна тежина).

Една интрамускулна инјекција во вратот.

Препорака за правилна употреба

За било која респираторна болест, се препорачува животните да се лекуваат во раните фази на болеста и да се процени одговорот на терапијата во рок од 48 часа по инјекцијата. Доколку клиничките знаци на респираторната болест продолжат да постојат или пак да се интензивираат, или доколку дојде до повторна појава, терапијата треба да се промени, со користење на друг антибиотик и таа треба да се продолжи се додека не се повлечат клиничките знаци.

За да се обезбеди правилно дозирање, телесната тежина треба да се утврди што е можно попрецизно за да се избегне давање на премала доза. Капачето може да биде безбедно издупчено најмногу до 20 пати. При терапијата на групи на животни истовремено, користете игла за повеќекратна употреба што се поставува во гумата на виалата за да се избегне прекумерно дупчење на гумата. Иглата за повеќекратна употреба треба да се отстрани по терапијата.

8. Каренца на ветеринарно – медицинскиот препарат
--

Говеда (месо и внатрешни органи): 22 дена.

Свињи (месо и внатрешни органи): 13 дена.

Овци (месо и внатрешни органи): 16 дена.

Не е одобрено за употреба кај животни во период на лактација, чие млеко се користи за исхрана на луѓе.

Да не се користи кај гравидни животни, кои се наменети за производство на млеко што се користи за исхрана на луѓе, во рок од 2 месеци пред очекуваното породување.

9. Начин на чување и рок на употреба

Да се чува на места достапни за деца!

За овој ветеринарно-медицински препарат не се потребни некои посебни услови за чување во однос на температурата.

Да се чува во оригиналното пакување.

Откако ќе се отвори шишенцето, да се чува на температура до 25 °C.

Рок на употреба на ветеринарно-медицинскиот препарат: 3 години.

Рок на употреба по првото отворање на шишенцето: 28 дена.

Немојте да го користите овој ветеринарно-медицинскиот препарат по датумот на истекот на рокот на употреба што е наведен на пакувањето.

10. Посебни мерки на претпазливост

Посебни мерки на претпазливост при употреба кај овци:

Ефикасноста на антимикробната терапија при гниење на копитата може да биде намалена од други фактори, како што се услови на влажно опкружување, како и несоодветното менаџирање на фармата. Поради тоа терапијата на гниењето на копитата треба да се преземе заедно со други алатки за менаџирање на стадото, на пример, да се обезбеди суво опкружување.

Антибиотската терапија на бенигното гниење на копитата не се смета за соодветна. Тулатромицин покажал ограничена ефикасност кај овци со тешки клинички знаци или со хронично гниење на копитата и затоа треба да се дава само во раната фаза на гниењето на копитата.

Посебни мерки на претпазливост при употреба кај животни:

Употребата на ветеринарно-медицинскиот препарат треба да се заснова на тестирање на осетливоста на бактериите кои се изолирани од животното.

Доколку тоа не е можно, терапијата треба да се заснова на локални (регионални, на ниво на фарма) епидемиолошки информации за осетливоста на целните бактерии.

При употребата на ветеринарно-медицинскиот препарат треба да се земат во предвид официјалните, националните и регионалните препораки за користење на антимикробни супстанции.

Употребата на ветеринарно-медицинскиот препарат што отстапува од упатствата дадени во Збирниот извештај за особините на лекот може да ја зголеми преваленцата на бактерии отпорни на тулатромицин и може да ја намали ефикасноста на терапијата со други макролиди, поради потенцијалот за развој на вкрстена отпорност.

Посебни мерки на претпазливост кои мора да ги превземе лицето кое го администрира ветеринарно-медицинскиот препарат на животните:

Тулатромицин ги иритира очите. Во случај на случаен контакт со очите, веднаш исплакнете ги очите со чиста вода.

Тулатромицин може да предизвика сензибилизација при контакт со кожата. Во случај на случајно истурање на кожата, кожата треба веднаш да се измие со сапун и вода.

Измијте ги рацете по употреба.

Во случај на случајно само-инјектирање, веднаш побарајте лекарска помош и покажете му го упатството за употреба или пакувањето на лекарот.

Употреба за време на бременост и лактација:

Во лабораториските испитувања кај стаорци и зајаци не биле забележани докази за тератогени, фетотоксични или матернотоксични ефекти. Безбедноста на употребата на ветеринарно-медицинскиот препарат не била утврдена за време на бременоста и лактацијата. Лекот треба да се користи само врз основа на проценката на односот помеѓу користа и ризикот од неговата употреба од страна на одговорниот ветеринар.

Интеракција со други лекови и други форми на интеракција:

Вкрстената отпорност се појавува со останатите макролиди. Не треба да се администрира истовремено со антимикуробни лекови со сличен начин на дејство, како што се останатите макролиди или линкозамиди.

Предозирање (симптоми, постапки за итни случаи, противотрови):

Кај говедата при дози кои биле за три, пет или десет пати повисоки од препорачаната доза, биле забележани минливи знаци кои се припишуваат на непријатно чувство на местото на инјектирање и во нив се вклучени немир, тресење на главата, удирање со копитата по земја и краткотрајно намалување на внесот на храна. Лесна миокардна дегенерација била забележана кај говедата кои примале дози кои биле за 5 до 6 пати повисоки од препорачаната доза.

Кај млади свињи со тежина од околу 10 kg, на кои им биле давани дози кои биле за три или пет пати повисоки од терапевтската доза, била забележана појава на минливи знаци кои се припишуваат на непријатно чувство на местото на инјектирање и во нив се вклучени прекумерна вокализација и немир. Куцањето било исто така забележано кога задната нога била користена како место за инјектирање.

Кај јагниња (на возраст од приближно 6 недели), при дози кои биле за три или пет пати повисоки од препорачаната доза, биле забележани минливи знаци кои се припишуваат на непријатно чувство на местото на инјектирање и вклучуваат движење наназад, тресење на главата, триење на местото на инјектирање, легнување и станување, блеење.

Инкомпатибилности:

Во отсуство на студии за компатибилност, овој ветеринарно-медицински препарат не смее да се меша со други ветеринарно-медицински препарати.

11. Посебни предупредувања за отстранување на неупотребениот ветеринарно – медицински препарат или отпадниот материјал од ветеринарно – медицинскиот препарат

Секој неискористен ветеринарно-медицински препарат или материјал за фрлање кој потекнува од ветеринарно-медицинските препарати, треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

Лековите не смеат да се фрлаат преку отпадните води. Советувајте се со вашиот доктор по ветеринарна медицина или фармацевт како да ги фрлите лековите кои веќе не ви се потребни. Овие мерки помагаат во заштита на животната средина.

12. Останати информации

12.1 Фармакодинамика

Тулатромицинот е полусинтетски макролиден антибиотик, кој потекнува од продукт на ферментација. Тој се разликува од многу други макролиди поради тоа што има долготрајно дејство кое делумно се должи на неговите три аминокислотни групи; Затоа му е дадена ознаката за припадност на хемиската подкласа на триамилид.

Макролидите се антибиотици со бактериостатско дејство и тие ја инхибираат биосинтезата на есенцијалните протеини како резултат на нивното селективно врзување за рибозомната РНК на бактеријата. Тие дејствуваат преку стимулирање на дисоцијацијата на пептидил-тРНК од рибозомот за време на процесот на транслокација.

Тулатромицин е активен *in vitro* против бактериите *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* и *Mycoplasma bovis* и *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* и *Bordetella bronchiseptica*, кои бактериски патогени најчесто се поврзани со појавата на респираторна болест кај говедата и свињите, соодветно. Кај некои изолати на бактериите *Histophilus somni* и *Actinobacillus pleuropneumoniae* биле пронајдени зголемени минимални инхибиторни концентрации (МИК). Била докажана и *in vitro* активноста против бактеријата *Dichelobacter nodosus* (*vir*), бактерискиот патоген кој најчесто се поврзува со појавата на инфективниот подоодерматитис (гниенење на копитата) кај овците. Тулатромицин исто така, е активен *in vitro* против бактеријата *Moraxella bovis*, бактерискиот патоген кој најчесто се поврзува со појавата на инфективниот кератоконјунктивитис кај говедата (IBK).

Отпорноста на макролиди може да се развие преку мутации на гените кои ја кодираат рибозомната РНК (рРНК) или некои рибозомни протеини; преку ензимска модификација (метилација) на целната локација на 23S rRNA, што обично доведува до појава на вкрстена отпорност со линкозамидите и стрептомините од групата Б (MLS_B отпорност); преку ензимска инаktivација; или преку макролиден ефлукс. MLS_B отпорноста може да биде конститутивна или индуцибилна. Отпорноста може да биде кодирана на ниво на хромозоми или плазмиди и може да биде пренослива ако е поврзана со транспозони или плазмиди.

Покрај неговите антимикробни својства, тулатромицинот во експерименталните студии покажал и имуномодулативни и против-воспалителни дејства. Кај полиморфонуклеарните клетки кај говеда и свињи (PMNs; неутрофили), тулатромицинот доведува до апоптоза (програмирана клеточна смрт) и клиренс на апоптотичките клетки од страна на макрофагите. Тој го намалува производството на про-воспалителните медијатори леукотриен B4 и CXCL-8 и го индуцира создавањето на против-воспалителниот медијатор липоксин A4 кој ги раствора липидите.

12.2 Фармакокинетика

Кај говедата, фармакокинетскиот профил на тулатромицин, кога се администрира како единечна субкутана доза од 2,5 mg/kg телесна тежина, се карактеризира со брза и екстензивна апсорпција проследени со висока дистрибуција и бавна елиминација. Максималната концентрација во плазмата (C_{max}) изнесувала приближно 0,5 µg/ml; Таа се постигнува за приближно 30 минути по дозирањето (T_{max}). Концентрациите на тулатромицин во белодробните хомогенати биле значително повисоки од оние во плазмата. Постои силен доказ за значителна акумулација на тулатромицин во

неутрофилите и алвеоларните макрофаги. Сепак, *in vivo* концентрацијата на тулатромицин на местото на инфекцијата во белите дробови не е позната. Највисоките концентрации биле проследени со бавен пад на системската изложеност со очигледен полуживот на плазматска елиминација ($t_{1/2}$) од 90 часа. Врзувањето за плазматските протеини е мало, приближно 40%. Волуменот на дистрибуција во стабилна состојба (V_{ss}) кој бил утврден по интравенска администрација изнесувал 11 l/kg. Биорасположивоста на тулатромицин по субкутана администрација кај говедата изнесува приближно 90%.

Кај свињите, фармакокинетскиот профил на тулатромицин, кога се администрира како единечна интрамускулна доза од 2.5 mg/kg телесна тежина, исто така се карактеризира со брза и екстензивна апсорпција проследени со висока дистрибуција и бавна елиминација. Максималната концентрација во плазмата (C_{max}) изнесувала приближно 0,6 µg/ml; Таа се постигнува за приближно 30 минути по дозирањето (T_{max}). Концентрациите на тулатромицин во белодробните хомогенати биле значително повисоки од оние во плазмата. Постои силен доказ за значителна акумулација на тулатромицин во неутрофилите и алвеоларните макрофаги. Сепак, *in vivo* концентрацијата на тулатромицин на местото на инфекцијата во белите дробови не е позната. Највисоките концентрации биле проследени со бавен пад на системската изложеност со очигледен полуживот на плазматска елиминација ($t_{1/2}$) од 91 час. Врзувањето за плазматските протеини е мало, приближно 40%. Волуменот на дистрибуција во стабилна состојба (V_{ss}) кој бил утврден по интравенска администрација изнесувал 13,2 l/kg. Биорасположивоста на тулатромицин по субкутана администрација кај свињите изнесува приближно 88%.

Кај овците, фармакокинетскиот профил на тулатромицин, кога се администрира како единечна интрамускулна доза од 2,5 mg/kg телесна тежина, се карактеризира со максимална концентрација во плазмата (C_{max}) од 1,19 µg/ml, која се постигнува за време (T_{max}) од приближно 15 минути по дозирањето и полуживотот на елиминација ($t_{1/2}$) изнесува 69,7 часа.

Врзувањето за плазматските протеини било приближно 60-75%. По интравенска доза, волуменот на дистрибуција во стабилна состојба (V_{ss}) изнесувал 31,7 l / kg. Биорасположивоста на тулатромицин по интрамускулна администрација кај овците изнесува 100%.

13. Пакување

Големини на пакување:

Транспарентни стаклени шишенца тип I од 50 ml, 100 ml или 250 ml со хлоробутил/бутил филм ламиниран гумен затворац тип I и алуминиумско капаче со пластична заштита.

Сите пакувања не мора да бидат достапни на пазарот.

За било какви информации во врска со овој ветеринарно-медицински препарат, ве молиме контактирајте го локалното претставништво на носителот на одобрението за ставање во промет.

14. Начин на издавање

Ветеринарно-медицински препарати што се употребуваат само во ветеринарни друштва.

15. АТС вет код

QJ01FA94

16. AXB број

1501

17. Број на одобрението за ставање во промет на ветеринарно – медицинскиот препарат

16-1440 16-3407

18. Датум на последна ревизија на упатството за употреба