

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI DE UZ VETERINAR****1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI DE UZ VETERINAR**

Tuloxxin 100 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine, porcine și ovine

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

1 ml conține

**Substanță activă:**

Tulatromicină 100 mg

**Excipient:**

Monotioglicerol 5 mg

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la culoare ușor gălbuie sau maro.

**4. PARTICULARITĂȚI CLINICE****4.1 Specii țintă**

Bovine, porcine și ovine.

**4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă****Bovine**

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la bovine (BRB) determinate de *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis* susceptibile la tulatromicină.

Înainte de efectuarea tratamentului metafilactic trebuie stabilită prezența bolii în efectivul de animale.

Tratamentul cheratoconjunctivitei infecțioase bovine (CIB) determinate de *Moraxella bovis* susceptibilă la tulatromicină.

**Porcine**

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la porcine (BRS) determinate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* susceptibile la tulatromicină.

Înainte de efectuarea tratamentului metafilactic trebuie stabilită prezența bolii în efectivul de animale. Tuloxxin trebuie utilizat doar dacă se așteaptă ca porcii să prezinte semne de boală în următoarele 2-3 zile.

**Ovine**

Tratamentul stadiilor incipiente ale pododermatitei infecțioase (șchiopul oilor) asociată cu tulpini virulente de *Dichelobacter nodosus*, care necesită tratament sistemic.



#### 4.3 Contraindicații

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la antibioticele macrolide sau la oricare dintre excipienți. Nu se administrează simultan cu alte macrolide sau lincosamide (vezi pct. 4.8).

#### 4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

##### Ovine

Eficacitatea tratamentului antimicrobian al pododermatitei ar putea fi redusă de alți factori, cum sunt condițiile de mediu umed, precum și managementul defectuos al fermei. Tratamentul pododermatitei ar trebui efectuat, prin urmare, împreună cu alte instrumente de management al efectivului, de exemplu, asigurarea unui mediu uscat.

Tratamentul cu antibiotice al pododermatitei benigne nu este considerat adecvat. Tulatromicina a demonstrat o eficacitate limitată la ovinele cu semne clinice de pododermatită severă sau cronică și de aceea trebuie indicată numai în stadiul incipient de pododermatită.

#### 4.5 Precauții speciale pentru utilizare

##### Precauții speciale pentru utilizare la animale

Utilizarea produsului trebuie să se facă pe baza testelor de susceptibilitate ale bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul se va baza pe condițiile epidemiologice locale (regionale, de la nivelul fermei) privind susceptibilitatea bacteriei țintă.

La utilizarea produsului trebuie luate în considerare politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Utilizarea produsului neconformă cu instrucțiunile din RCP poate crește prevalența rezistenței bacteriene la tulatromicină și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

##### Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează medicamentul de uz veterinar la animale

Tulatromicina determină iritație oftalmică. În cazul unui contact accidental al ochilor cu produsul, se vor spăla imediat cu apă curată.

Tulatromicina poate cauza sensibilitate în urma contactului cu pielea. Dacă are loc contactul accidental al pielii cu produsul, se va spăla imediat pielea cu apă și săpun.

Se vor spăla mâinile după utilizare.

În caz de auto-injecție accidentală, adresați-vă imediat medicului și prezentați-i prospectul sau eticheta produsului.

#### 4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Administrarea subcutanată a tulatromicinei la bovine determină frecvent reacții dureroase tranzitorii și tumefieri la locul injectării produsului, care pot persista o perioadă de până la 30 zile. În cazul administrării intramusculare a produsului la porci și ovine, nu s-a observat apariția acestui tip de reacții.

Reacțiile patomorfologice la locul injectării (incluzând modificări reversibile cum sunt: congestie, edem, fibroză și hemoragie) sunt foarte frecvente timp de aproximativ 30 zile după injectare la bovine și porci.

La ovine, după injectare intramusculară, sunt foarte frecvente semnele tranzitorii de disconfort (agitarea capului, frecarea locului de injectare, mers înapoi). Aceste semne dispar în câteva minute.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)

- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 de animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10000 de animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate).

#### **4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat**

Studiile de laborator la șobolan și iepure nu au produs nici un efect evident de tip teratogenic, fetotoxic sau maternotoxic. Siguranța medicamentului de uz veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

#### **4.8 Interacțiuni cu alte medicamente de uz veterinar sau alte forme de interacțiune**

S-a observat rezistență de tip încrucișat cu alte macrolide. Nu se va administra concomitent cu antimicrobiene cu un mod similar de acțiune, cum sunt alte macrolide sau lincosamide.

#### **4.9 Cantități de administrat și calea de administrare**

##### Bovine

Administrare subcutanată.

O singură injecție subcutanată cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală). Pentru tratamentul bovinelor cu greutate corporală mai mare de 300 kg, doza se va diviza astfel încât să nu se administreze mai mult de 7,5 ml într-un singur punct.

##### Porcine

Administrare intramusculară.

O singură injecție intramusculară cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală) administrată în regiunea gâtului.

Pentru tratamentul porcilor cu greutate corporală mai mare de 80 kg, doza se va diviza astfel încât să nu se administreze mai mult de 2 ml într-un singur punct.

Pentru orice boală respiratorie, se recomandă tratarea animalelor în stadiile incipiente ale bolii și evaluarea răspunsului la tratament în decurs de 48 de ore după injectare. Dacă semnele afecțiunii respiratorii persistă sau se amplifică, sau apare o recidivă, tratamentul trebuie modificat, utilizând un alt antibiotic și continuat până la dispariția semnelor clinice.

##### Ovine

Administrare intramusculară.

O singură injecție intramusculară de 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală) în regiunea gâtului.

Pentru asigurarea unei doze corecte, greutatea corporală trebuie determinată cât mai corect posibil, pentru a se evita subdozarea.

Dopul flaconului poate fi perforat de până la 20 de ori. Dacă grupele de animale se tratează într-o singură etapă, se recomandă utilizarea unui ac aspirator, pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc. După tratament, acesta se îndepărtează.

#### **4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz**

După administrarea unei doze de trei, cinci sau de zece ori mai mare decât doza recomandată, la bovine s-a observat apariția unor semne clinice tranzitorii, determinate de disconfortul de la nivelul locului de administrare și care au inclus: agitație, scuturături ale capului, lovirea solului cu copita și scăderea ușoară a aportului de hrană.

La bovinele la care s-a administrat o doză de 5-6 ori mai mare decât doza recomandată s-a observat o ușoară degenerare miocardică.

La porcii tineri de aproximativ 10 kg, după administrarea unei doze de trei până la de cinci ori mai mare decât doza terapeutică s-a observat apariția unor semne clinice tranzitorii, determinate de disconfortul de la nivelul locului de administrare și care au inclus: emisiune vocală excesivă și agitație.

De asemenea, s-a observat șchiopătură după utilizarea membrului posterior pentru administrarea produsului.

La miei (cu vârsta de aproximativ 6 săptămâni), la doze de trei sau de cinci ori mai mare decât doza recomandată, au fost observate semne clinice tranzitorii, atribuite disconfortului de la locul de injectare și care au inclus mers înapoi, agitarea capului, frecarea la locul de injectare, întindere pe jos și ridicare, behăit.

#### 4.11 Perioada de așteptare

Bovine (carne și organe): 22 zile.

Porcine (carne și organe): 13 zile.

Ovine (carne și organe): 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.

Nu se va utiliza la animale gestante, care vor produce lapte destinat consumului uman, cu 2 luni înainte de data preconizată a parturirii.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru utilizare sistemică, macrolide.

Codul veterinar ATC: QJ01FA94.

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Tulatromicina este un agent antimicrobian, o macrolidă semisintetică, obținută printr-un proces de fermentație. Se diferențiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acțiune care este determinată de cele 3 grupări amino; din acest motiv a fost desemnată ca aparținând unei subclase chimice denumită triamilide.

Macrolidele sunt antibiotice cu activitate bacteriostatică și inhibă biosinteza proteinelor esențiale prin caracteristica lor esențială de a se cupla cu ARN-ul ribozomal bacterian. Ele acționează prin stimularea disocierii peptidil-tARN de la nivelul ribozomului în cursul procesului de translație.

Tulatromicina este activă *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis* și împotriva *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* cei mai frecvenți agenți patogeni de origine bacteriană asociați, în general, cu afecțiunile respiratorii la bovine și porcine. Valori crescute ale concentrației minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Histophilus somni* și *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* s-a demonstrat activitate împotriva *Dichelobacter nodosus* (vir), agentul patogen bacterian cel mai frecvent asociat cu pododermatita infecțioasă (șchiopul oilor).

Tulatromicina are, de asemenea *in vitro*, activitate împotriva *Moraxella bovis* germenul patogen bacterian cel mai frecvent asociat cu cheratoconjunctivita infecțioasă bovină (CIB).

Rezistența la macrolide poate să apară prin mutații ale genelor care codează ARN-ul ribozomal bacterian (ARN<sub>r</sub>) sau unele proteine ribozomale; prin modificarea enzimatică (metilare) a segmentului țintă 23S a ARN<sub>r</sub> apare în general o rezistență încrucișată cu lincosamidele și cu grupul B a streptograminelor (rezistență MLS<sub>B</sub>); prin inactivare enzimatică sau prin eflux macrolidic.

Rezistența de tip MLS<sub>B</sub> poate fi constitutivă sau indusă. Rezistența poate fi codată la nivelul cromozomial sau plasmidic și poate fi transferată dacă este asociată cu cu transpozonii sau plasmidele.

În studii experimentale, în plus față de proprietățile sale antimicrobiene, tulatromicina demonstrează acțiuni imunomodulatoare și antiinflamatorii. La nivelul celulelor polimorfonucleare (PMN; neutrofile) la bovine și porcine, tulatromicina promovează apoptoza (moartea programată a celulelor) și eliminarea celulelor apoptozice de către macrofage. Scade producerea de mediatori pro-inflamatori leukotriene B4 și CXCL-8 și induce producerea lipidei lipoxin A4, cu acțiuni antiinflamatorii și de promovare a vindecării.

## 5.2 Particularități farmacocinetice

La bovine, după administrarea pe cale subcutanată a unei doze unice de 2,5 mg/kg greutate corporală, profilul farmacocinetic al tulatromicinei a fost caracterizat de absorbție rapidă și extensivă, urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă plasmatică ( $C_{max}$ ) a fost de aproximativ 0,5  $\mu\text{g/ml}$ ; această concentrație a fost atinsă în aproximativ 30 minute după administrarea dozei ( $T_{max}$ ). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidență certă a unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofage alveolare. Totuși, concentrațiile tulatromicinei *in vivo* la nivelul infecției pulmonare nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime ale produsului au fost urmate de o ușoară descreștere la nivel sistemic, cu un timp aparent de înjumătățire plasmatică ( $T_{1/2}$ ) de 90 de ore. Legarea de proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%.

Volumul de distribuție la starea de echilibru plasmatic ( $V_{ss}$ ), determinat după administrare intravenoasă, a fost de 11 l/kg greutate corporală.

Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrare subcutanată la bovine a fost de aproximativ 90%.

La porcine, după o doză intramusculară unică de 2,5 mg/kg greutate corporală, profilul farmacocinetic al tulatromicinei a fost de asemenea caracterizat prin absorbție rapidă și extensivă, urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă plasmatică ( $C_{max}$ ) a fost de aproximativ 0,6  $\mu\text{g/ml}$ ; această concentrație a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei ( $T_{max}$ ). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidență certă a unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofage alveolare. Totuși, concentrațiile tulatromicinei *in vivo* de la nivelul infecției pulmonare nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime plasmatică ale produsului au fost urmate de o ușoară descreștere la nivel sistemic, cu un timp aparent de înjumătățire plasmatică ( $T_{1/2}$ ) de 91 de ore. Legarea de proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%.

Volumul de distribuție la starea de echilibru plasmatic ( $V_{ss}$ ), determinat după administrare intravenoasă, a fost de 13,2 l/kg.

Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrare intramusculară la suine a fost de aproximativ 88%.

La ovine, după o doză intramusculară unică de 2,5 mg/kg greutate corporală, profilul farmacocinetic al tulatromicinei a fost caracterizat printr-o concentrație maximă plasmatică ( $C_{max}$ ) de 19,1  $\mu\text{g/ml}$  la aproximativ 15 de minute ( $T_{max}$ ) după administrare și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $T_{1/2}$ ) de 69,7 ore.

Legarea de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 60-75%.

Volumul de distribuție la starea de echilibru plasmatic ( $V_{ss}$ ), determinat după administrarea intravenoasă, a fost de 31,7 l/kg greutate corporală. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la ovine a fost de 100%.

## 6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Propilen glicol  
Monotioglicerol  
Acid citric  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile



## 6.2 Incompatibilități majore

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament de uz veterinar nu trebuie amestecat cu alte medicamente de uz veterinar.

## 6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a medicamentului de uz veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani.  
Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

## 6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Acest medicament de uz veterinar nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original.  
După prima deschidere a flaconului, se va păstra la temperaturi sub 25 °C.

## 6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Cutie din carton cu 1 flacon din sticlă transparentă de tip I, de 50 ml, 100 ml sau 250 ml, cu dop din cauciuc film laminat clorobutil/butil de tip I și capac din aluminiu, cu lamele detașabile de tip flip-off.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea medicamentelor de uz veterinar neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice medicament de uz veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

## 7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

## 8. NUMĂRUL (NUMERELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

240118

## 9. DATA PRIMEI ELIBERĂRI A CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

11/10/2024

## 10. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A TEXTULUI

10/2024

## INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.