

## A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

### 1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Tuloxxin 100 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, sertések és juhok számára A.U.V.

### 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 ml oldatos injekció tartalmaz:

#### Hatóanyag:

Tulatromicin 100 mg

#### Segédanyagok:

Monotioglicerol 5 mg

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

### 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen, enyhén sárga színű vagy enyhén barna színű oldat.

### 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

#### 4.1 Célállat fajok

Szarvasmarha, sertés és juh

#### 4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

##### Szarvasmarha

A tulatromicin iránt érzékeny *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* és *Mycoplasma bovis* fajok okozta szarvasmarhák légzőszervi megbetegedésének (BRD) kezelésére és metafilaxisára. A készítmény csak akkor használható, ha a betegséget a csoportban már megállapították.

A tulatromicin iránt érzékeny *Moraxella bovis* okozta szarvasmarhák fertőző keratokonjunktivitiszének (IBK) kezelésére.

##### Sertés

A tulatromicin iránt érzékeny *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* és *Bordetella bronchiseptica* fajok okozta sertések légzőszervi megbetegedésének (SRD) kezelésére és metafilaxisára. A készítmény csak akkor használható, ha a betegséget a csoportban már megállapították. Az állatgyógyászati készítmény csak akkor alkalmazható, ha a sertéseknél a betegség kialakulása 2–3 napon belül feltételezhető.

##### Juh

Szisztémás kezelést igénylő *Dichelobacter nodosus* okozta fertőző pododermatitisz (panarícium) korai stádiumában történő kezelésére.

#### 4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható a makrolid antibiotikumok iránti, vagy a termék bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

Más makrolidokkal keresztrezisztencia előfordulhat. Nem alkalmazható együtt más, hasonló hatásmechanizmussal rendelkező antibiotikumokkal, mint például más makrolidok vagy a linkozamidok.

Juh:

A panaríciium antimikrobiális terápiájának hatékonyságát egyéb tényezők, mint például a nedves környezet illetve a nem megfelelő tartási és takarmányozási körülmények csökkenthetik. Ezért a panaríciium kezelését egyéb, a nyáj környezetét érintő intézkedésekkel együtt, például párhuzamosan száraz alom biztosításával kell végezni.

Enyhe panaríciium esetében az antimikrobiális kezelés nem indokolt. Juhokban a tularomicin hatékonysága súlyos klinikai tünetekkel együtt járó vagy krónikus panaríciium esetén korlátozottan bizonyult, ezért alkalmazni csak a panaríciium korai stádiumában lehet.

#### 4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

##### A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

A készítmény csak az állatokból izolált baktériumok érzékenységi vizsgálatának eredménye alapján alkalmazható. Amennyiben ez nem lehetséges, akkor a kezelés a célbaktérium érzékenységéről szerzett helyi (területi, telepszintű) epidemiológiai információk alapján végezhető.

A készítmény alkalmazásakor figyelembe kell venni a hivatalos, nemzeti és helyi antimikrobiális irányelveket.

A termék Készítmény jellemzőinek összefoglalójában leírt ajánlásoktól eltérő használata növelheti a tularomicinnel szembeni bakteriális rezisztenciát, és a keresztrezisztencia lehetősége miatt csökkentheti a más makrolidokkal, linkozaminokkal és a B- sztreptograminokkal folytatott kezelés hatékonyságát.

Ha túlérzékenységi reakció jelentkezik, haladéktalanul a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

##### Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

A tularomicin szem-irritáló hatású. Véletlen szembe kerülés esetén a szemet azonnal bő vízzel ki kell öblíteni.

A tularomicin a bőrrel érintkezve érzékenységet okozhat. Ha a készítmény véletlenül a bőrre kerül, szappannal és vízzel azonnal le kell mosni.

Alkalmazás után kezét kell mosni.

Véletlen öninjekciózás esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

#### 4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Az állatgyógyászati készítmény szubkután alkalmazása szarvasmarhán gyakran okoz átmeneti fájdalmat és duzzanatot a beadás helyén, amely 30 napig is fennállhat. Sertésnél és juhnál izomba történő beadást követően ilyen reakciókat nem lehetett észlelni.

Az injekció beadásának helyén szarvasmarhában és sertésben nagyon gyakran kb. 30 napig kórszöveti elváltozások (beleértve az átmeneti vérbőséget, ödémát, fibrózist és vérzést) figyelhetők meg.

Juhban az intramuszkuláris injekció beadását követően átmeneti diszkomfortérzés jelei (fejrázás, a beadás helyének dörzsölése, hátrálás) nagyon gyakran megfigyelhetők. Ezek a tünetek pár percen belül elmúlnak.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

#### 4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

A patkányokon és nyulakon végzett laboratóriumi vizsgálatok szerint a készítmény nem rendelkezik bizonyított teratogén, fötotoxikus vagy maternotoxikus hatással. A tularomicin vemhesség és laktáció alatti alkalmazásának ártalmatlanságát nem vizsgálták. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

## 4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem ismert.

## 4.9 Adagolás és alkalmazási mód

### Szarvasmarha

Szubkután alkalmazásra.

Egyetlen szubkután injekció 2,5 mg tularomicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml/40 ttkg mennyiségnek). 300 kg testtömeg fölötti szarvasmarha kezelésénél az adagot el kell osztani úgy, hogy az egy helyre beadott mennyiség ne haladja meg a 7,5 ml-t.

### Sertés

Intramuszkuláris alkalmazásra.

Egyetlen intramuszkuláris injekció a nyak oldalába 2,5 mg tularomicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml/40 ttkg mennyiségnek).

80 kg fölötti testtömegű sertés kezelése esetén az adagot úgy kell elosztani, hogy az egy helyre beadott mennyiség ne haladja meg a 2 ml-t.

Légzőszervi megbetegedések esetén a kezelést a megbetegedés korai szakaszában ajánlott elvégezni és a kezelés hatását a beadást követő 48 órában javasolt értékelni. Amennyiben a légzőszervi tünetek nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, vagy visszaesés tapasztalható, akkor a kezelést másik antibiotikummal kell folytatni a klinikai tünetek megszűnéséig.

### Juh

Intramuszkuláris alkalmazásra.

Egyetlen intramuszkuláris injekció a nyak izomzatába 2,5 mg tularomicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml/40 ttkg mennyiségnek).

A korrekt adagolás és az aluldozírozás elkerülése érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni.

A dugó legfeljebb 20-szor szúrható át biztonságosan.

Állatsoportok kezelésénél, az üveg dugójának túl sokszor történő átszúrását elkerülendő, a leszívó tűt az üveg dugójában kell hagyni. A kezelés végeztével a leszívó tű eltávolítandó.

## 4.10 Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

Szarvasmarhában az ajánlott adag háromszorosának, ötszörösének vagy tízszeresének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető tüneteket lehetett megfigyelni, mint például: nyugtalanság, fejrázás, a padozat kaparása, és a takarmányfölvétel rövid ideig tartó csökkenése. A javasolt adag öt-hatszorosát kapó teheneknél enyhe szívizom-elfajulást állapítottak meg.

10 kg körüli, süldő malacokban a terápiás adag három-ötszörösének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető, átmeneti tüneteket – visítás és nyugtalanság – lehetett megfigyelni. Sántaságot is lehetett észlelni, ha az injekciót a combizomba adták.

Fiatal bárányokban (kb. 6 hetes korig) az ajánlott adag háromszorosának vagy ötszörösének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető, átmeneti tüneteket lehetett megfigyelni, mint például hátrálás, fejrázás, a beadás helyének dörzsölése, gyakori lefekvés és felkelés, bégetés.

## 4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Szarvasmarha (hús és egyéb ehető szövetek): 22 nap.

Sertés (hús és egyéb ehető szövetek): 13 nap.

Juh (hús és egyéb ehető szövetek): 16 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő állatoknál nem engedélyezett.

Nem alkalmazható vemhes állatoknál, amelyek a várható ellést követő 2 hónapon belül emberi fogyasztásra szánt tejet termelnek.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: Antibiotikumok szisztémás alkalmazásra, makrolidok.

Állatgyógyászati ATC kód: QJ01FA94.

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A tularomicin antimikrobiális tulajdonsággal bíró, fermentációs eredetű, félszintetikus makrolid vegyület. Más makrolidoktól a hosszú hatástartama különbözteti meg, amely részben a három amin csoportjának tulajdonítható és ennél fogva sorolták be a triamilid kémiai csoportba.

A makrolidok bakteriosztatikus hatású antibiotikumok, és a bakteriális riboszóma RNS-éhez való szelektív kötődésük révén gátolják annak fehérjeszintézisét. Hatásukat azáltal fejtik ki, hogy a transzlukációs folyamat során élnékitik a peptidil-tRNS-ek a riboszómáról való leválását.

A tularomicin *in vitro* hatékony a *Mannheimia haemolytica*, a *Pasteurella multocida*, a *Histophilus somni*, a *Mycoplasma bovis* és az *Actinobacillus pleuropneumoniae*, a *Pasteurella multocida*, a *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* és *Bordetella bronchiseptica* valamint a szarvasmarha és a sertés leggyakoribb légzőszervi kórokozóival szemben. Néhány *Histophilus somni* és *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolátum esetében magasabb minimális gátló koncentráció (MIC) értékeket találtak. A juhok fertőző pododermatitiséhez (panarícium) leggyakrabban társított patogén, a virulens *Dichelobacter nodosus* ellen a tularomicin hatékonyságát *in vitro* bizonyították. A tularomicin *in vitro* ugyancsak hatékony a szarvasmarha fertőző keratokonjunktivitiszét (IBK) leggyakrabban okozó baktériummal, a *Moraxella bovis*-szal szemben.

A Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) meghatározta a tularomicin szarvasmarha légzőszervi eredetű *M. haemolytica*-val, *P. multocida*-val és *H. somni*-val, valamint sertés légzőszervi eredetű *P. multocida*-val és *B. bronchiseptica*-val szembeni klinikai MIC határértékeit:  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ : érzékeny és  $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ : rezisztens. A sertés légzőszervi eredetű *A. pleuropneumoniae*-re vonatkozó érzékenységi határértéket  $\leq 64 \mu\text{g/ml}$ -ben határozták meg. A CLSI a tularomicin korongdiffúziós módszerrel meghatározott klinikai határértékeit is közzé tette (CLSI dokumentum VET08,4th ed, 2018). A *H. parasuis*-ra nincs meghatározva klinikai határérték. Sem az EUCAST, sem a CLSI nem fejlesztett ki sztenderd módszert az antibakteriális szerek állatgyógyászatban jelentős *Mycoplasma* fajokkal szembeni hatékonyságának vizsgálatára, ezért ezekre nincs meghatározva értelmező kritérium.

A makrolidokkal szembeni rezisztencia a riboszómális RNS-t (rRNS) vagy bizonyos riboszóma fehérjéket kódoló gének mutációjával; a 23S rRNS cél helyeződés enzimatiszós módosulásával (metiláció), amely általában a linkozamidokkal és a B csoportú sztreptograminokkal szembeni keresztrezisztencia kialakulását eredményezi (MLS<sub>B</sub> rezisztencia); enzimes inaktiválás révén; vagy makrolid efflux által jöhet létre. Az MLS<sub>B</sub> rezisztencia lehet alapvető vagy gerjesztett. A rezisztencia kromoszómális vagy plazmid kódolású és átvihető is lehet, ha transzpozonokhoz, plazmidokhoz, integratív és konjugatív elemekhez kapcsolódik. Emellett a *Mycoplasma* törzsek genetikai változékonyságát fokozza a nagy kromoszómafragmentumok horizontális átvitele.

Kísérletes vizsgálatokban a tularomicin az antibakteriális hatás mellett immunmoduláns és gyulladáscsökkentő hatást is mutatott. Szarvasmarha és sertés eredetű polimorfonukleáris sejtekben (PMNek, neutrofilek) a tularomicin támogatja az apoptózist (programozott sejthalál) és az apoptózisos sejtek makrofágok általi eliminálását a szervezetből. Csökkenti a leukotrién B4 és a CXCL-8 gyulladáscsökkentő mediátorok képződését, illetve indukálja a gyulladáscsökkentő és a gyulladás megszüntetésében szerepet játszó lipid, a lipoxin A4 termelődését.

### 5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

Egyetlen 2,5 mg/ttkg dózis bőr alá juttatása esetén szarvasmarhában a tularomicin farmakokinetikai profilját a gyors és kiterjedt felszívódás, az ezt követő nagyfokú eloszlás és a lassú kiürülés jellemzi. A maximális plazma koncentráció (C<sub>max</sub>) hozzávetőleg 0,5  $\mu\text{g/ml}$ ; ez az érték kb. 30 perccel a beadás után (T<sub>max</sub>) alakul ki.

A tüdő homogenizátumban a tularomicin koncentráció jelentősen magasabb értéket ér el, mint a plazmában. Bizonyított tény, hogy a tularomicin alapvetően a neutrofil és az alveoláris makrofágokban akkumulálódik. Mindamelllett, a tularomicin *in vivo* koncentrációja a fertőzés helyén, a tüdőben nem ismert.

Általános eloszlás tekintetében a csúcskoncentrációt lassú csökkenés követi 90 órás plazma felezési idővel (t<sub>1/2</sub>). A plazmafehérjékhez való kötődés alacsony, kb. 40%. A vénás beadást követően megállapított stacionárius térfogat eloszlás (V<sub>ss</sub>) 11 l/kg volt. Szubkután beadást követően szarvasmarhában a tularomicin biológiai értékesülése kb. 90%-os volt.

Sertésben egyetlen 2,5 mg/ttkg adag izomba adása esetén a tularomicin farmakokinetikai profilját szintén a gyors és kiterjedt felszívódás, az ezt követő nagyfokú eloszlás és a lassú kiürülés jellemzi. A maximális plazmakoncentráció ( $C_{max}$ ) hozzávetőleg 0,6 µg/ml volt; ezt az értéket kb. 30 perccel a beadás után ( $T_{max}$ ) érte el. A tüdő homogenizátumban a tularomicin koncentráció jelentősen magasabb volt, mint a plazmában.

Bebizonyosodott, hogy a tularomicin alapvetően a neutrofil és az alveolaris makrofágokban akkumulálódik. Mindamelllett, a tularomicin *in vivo* koncentrációja a fertőzés helyén, a tüdőben nem ismert. Általános eloszlás tekintetében a csúcskoncentrációt lassú csökkenés követi 91 órás plazma felezési idővel ( $t_{1/2}$ ). A plazmafehérjékhez való kötődés alacsony, kb. 40%. A vénás beadást követően megállapított stacionárius térfogat eloszlás ( $V_{ss}$ ) 13,2 l/kg volt. Intramuszkuláris beadást követően a sertésben a tularomicin biológiai értékesülése kb. 88%-os volt.

Juhban egyetlen 2,5 mg/ttkg adagban intramuszkulárisan adott tularomicin maximális plazmakoncentrációja ( $C_{max}$ ), 1,19 µg/ml, 15 perccel a beadás után ( $T_{max}$ ) alakult ki, 69,7 órás plazma felezési idővel ( $t_{1/2}$ ). A plazmafehérjékhez kötődés mértéke 60-75%. Az intravénás beadást követően az állandósult plazmaszint idején megállapított megoszlási térfogat ( $V_{ss}$ ) 31,7 l/kg volt. Intramuszkuláris beadást követően juhban a tularomicin biológiai értékesülése 100%-os volt.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Propilénglikol  
Monotioglicerol  
Citromsav  
Sósav (pH beállításra)  
Nátrium-hidroxid (pH beállításra)  
Víz, injekcióhoz való

### 6.2 Főbb inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 3 évig.  
A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 28 napig.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.  
Az eredeti csomagolásban tárolandó.  
Felbontás után 25°C alatt tárolandó.

### 6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

50 ml-es, 100 ml-es vagy 250 ml-es, I-es típusú, átlátszó üveg, I-es típusú klórbutil/butil filmbevonatú gumidugóval, alumínium kupakkal és lepattintható zárófedéllel, dobozban.

Előfordulhat, hogy nem minden kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### 6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

4031/1/19 NÉBIH ÁTI (50 ml)  
4031/2/19 NÉBIH ÁTI (100 ml)  
4031/3/19 NÉBIH ÁTI (250 ml)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. január 30.

**10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA**

2021. november 16.

**A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ TILALMAK**