

UPUTA O VMP-u:
Tuloxxin, 100 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda, svinje i ovce
Za upotrebu u veterinarstvu

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

1 ml sadržava:

Djelatna tvar:

tulatromicin 100 mg

Pomoćna tvar:

monotioglicerol 5 mg

Bistra, bezbojna do blago žuta ili blago smeđa otopina.

3. DJELOVANJE

Tulatromicin je polusintetski antibiotik iz skupine makrolida, a nastaje od produkata fermentacije. Od drugih makrolida se razlikuje po dužem djelovanju za koje su, djelomično, zaslužne njegove tri amino skupine, a zbog kojih spada u podskupinu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici koji vezanjem na ribosomsku RNK bakterije inhibiraju biosintezu esencijalnih bjelančevina. Djeluju stimulacijom disocijacije peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv sljedećih mikroorganizama koji su najčešći uzročnici infekcija dišnog sustava u goveda, odnosno svinja: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, te *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Povišene vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene su za pojedine izolate *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* je dokazana učinkovitost tulatromicina protiv *Dichelobacter nodosus* (*vir*), mikroorganizma kojeg se najčešće povezuje sa zaraznim pododermatitisom (zarazna šepavost) u ovaca.

Također, tulatromicin *in vitro* djeluje protiv *Moraxella bovis*, bakterije najčešće povezane sa заразним keratokonjunktivitisom goveda.

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) odredio je kliničke granične vrijednosti tulatromicina za bakterije *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni* izolirane iz dišnog sustava goveda te bakterije *P. multocida* i *B. bronchiseptica* izolirane iz dišnog sustava svinja, koje iznose $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ za osjetljive izolate, a $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ za rezistentne. Za bakteriju *A. pleuropneumoniae* izoliranu iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost osjetljivosti je $\leq 64 \mu\text{g/mL}$. CLSI je također objavio kliničke granične vrijednosti tulatromicina dobivene na temelju rezultata ispitivanja provedenog metodom disk difuzije (CLSI dokument VET08, 4. izdanje, 2018.). Nisu određene kliničke granične vrijednosti za *H. parasuis*. Niti Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) niti CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje osjetljivosti

mikoplazmi izoliranih iz životinja na antibakterijske tvari te stoga za njih nisu određene granične vrijednosti.

Rezistencija na makrolide može se razviti mutacijom gena koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine, enzimatskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što općenito dovodi do križne rezistencije s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLSB rezistencija), enzimatskom inaktivacijom ili makrolidnim efluksom. MLSB rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti kromosomska ili kodirana plazmidima, a može se i prenositi ukoliko su geni koji kodiraju za rezistenciju na transposonima ili plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. Uz to, genomskoj plastičnosti mikoplazmi pridonosi horizontalni prijenos velikih kromosomskih fragmenata.

Osim antimikrobnih svojstava, tulatromicin je tijekom eksperimentalnih istraživanja pokazao i imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofili) goveda i svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i uklanjanje mrtvih stanica pomoću makrofaga. Tulatromicin smanjuje proizvodnju proupalnog medijatora leukotriena B4 i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnih i „pro-resolvnig“ lipida lipoxin A4.

4. INDIKACIJE

Goveda:

Veterinarsko-medicinski proizvod se primjenjuje za liječenje infekcija dišnog sustava uzrokovanih sljedećim mikroorganizmima osjetljivim na tulatromicin: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*.

VMP se primjenjuje za liječenje zaraznog keratokonjunktivitisa goveda uzrokovanog bakterijom *Moraxella bovis* osjetljivom na tulatromicin.

Svinje:

VMP se primjenjuje za liječenje i metafilaksu infekcija dišnog sustava uzrokovanih sljedećim mikroorganizmima osjetljivim na tulatromicin: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*.

Ovce:

VMP se primjenjuje za liječenje ranih faza zaraznog pododermatitisa (zarazna šepavost ovaca) uzrokovanog virulentnom bakterijom *Dichelobacter nodosus* što zahtijeva sustavno liječenje.

Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti kod goveda, ovaca i svinja. Lijek treba primjenjivati na osnovu testiranja osjetljivosti bakterija izolovanih iz bolesnih životinja. Ukoliko to nije moguće, liječenje treba zasnivati na lokalnim epizootiološkim podacima o osjetljivosti ciljanih mikroorganizama.

5. KONTRAINDIKACIJE

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

VMP se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim makrolidnim ili linkozamidnim antibioticima.

Lijek se ne upotrebljava kod liječenja mladih životinja: teladi, prasadi i jagnjadi.

6. NUSPOJAVE

Nakon primjene tulatromicina pod kožu u goveda se često na mjestu primjene javljaju prolazna bolnost i lokalna otekline koje mogu potrajati do 30 dana. Ove reakcije nisu uočene kod svinja ili ovaca nakon primjene tulatromicina u mišić.

U goveda i svinja se vrlo često, tijekom približno 30 dana nakon primjene tulatromicina, na mjestu primjene javljaju patomorfološke reakcije (uključujući reverzibilne posljedice kongestije, kao što su edemi, fibroze i krvarenja).

U ovaca se vrlo često nakon primjene tulatromicina u mišić javljaju prolazni znakovi nelagode (tresenje glavom, trljanje mjesta na koje je primijenjen VMP, povlačenje/odmicanje unatrag). Ove reakcije nestaju unutar nekoliko minuta.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 životinja kojima je primijenjen VMP pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 100 životinja kojima je primijenjen VMP)
- manje česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 1000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- rijetke (više od 1, ali manje od 10 životinja na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP, uključujući izolirane slučajeve).

Ako se zamijeti bilo koja nuspojava, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP-u, ili se posumnja u učinkovitost VMP-a, treba obavijestiti veterinara.

U slučaju pojave ozbiljnih neželjenih reakcija ili nekih drugih neželjenih reakcija koje nisu naglašene na ovom uputstvu veterinar mora biti informiran i postupiti u skladu sa odredbama člana 26. Zakona o lijekovima koji se upotrebljavaju u veterinarstvu („Službene novine Federacija BiH“ br. 15/98 i 70/08).

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Govedo, svinja, ovca.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Goveda (liječenje i metafilaksa):

Doza je 2,5 mg tulatromicina/kg t.m. (što odgovara 1 mL VMP-a/40 kg t.m.).

VMP se primjenjuje jednokratno pod kožu. Kada se VMP primjenjuje govedima tjelesne mase veće od 300 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 7,5 mL VMP-a.

Svinje:

Doza je 2,5 mg tulatromicina/kg t.m. (što odgovara 1 mL VMP-a/40 kg t.m.).

VMP se primjenjuje jednokratno u mišiće vrata. Kada se VMP primjenjuje svinjama tjelesne mase veće od 80 kg, dozu podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 2 mL VMP-a.

Ovce:

Doza je 2,5 mg tulatromicina/kg t.m. (što odgovara 1 mL VMP-a/40 kg t.m.).

VMP se primjenjuje jednokratno u mišiće vrata.

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

U slučaju infekcija dišnog sustava preporučuje se VMP primjenjivati u ranim stadijima bolesti te procijeniti reakciju na liječenje unutar 48 sati. Ako klinički znakovi infekcije potraju, pogoršaju ili se

vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Kako bi se osiguralo točno doziranje i izbjegla primjena premalih doza, tjelesnu masu životinja treba odrediti što preciznije.

Čep bočice se smije probosti iglom najviše 20 puta. Kako bi se izbjeglo prekomjerno probadanje čepa, pri istovremenom liječenju grupe životinja se preporučuje za punjenje štrcaljki koristiti jednu iglu zabodenu u čep. Nakon primjene, iglu za punjenje štrcaljki treba ukloniti.

Lijek se ne smije upotrebljavati u profilaktičke svrhe. Ovaj lijek se, kada god je to moguće, primjenjuje na osnovu testa osjetljivosti (antibiogram).

10. KARENCIJA(E)

Goveda:

Meso i jestive iznutrice: 22 dana

Svinje:

Meso i jestive iznutrice: 13 dana

Ovce:

Meso i jestive iznutrice: 16 dana

VMP se ne smije primjenjivati životinjama čije se mlijeko koristi za hranu.

VMP se ne smije primjenjivati gravidnim životinjama unutar 2 mjeseca od očekivanog teljenja ako će se njihovo mlijeko koristiti za hranu.

Lijek se ne upotrebljava kod liječenja mladih životinja: teladi, prasadi i jagnjadi.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

VMP treba držati izvan pogleda i dosega djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne temperaturne uvjete čuvanja.

VMP treba čuvati u originalnom pakovanju.

Jednom otvoren VMP, treba čuvati pri temperaturi do 25 °C.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

Veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije koristiti nakon isteka roka valjanosti naznačenog na pakovanju poslije „EXP“. Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebne mjere opreza prilikom primjene ovcima:

Razni čimbenici, kao što su vlažnost okoliša te neodgovarajuće upravljanje farmom, mogu smanjiti učinkovitost liječenja zarazne šepavosti ovaca primjenom antimikrobnih tvari. Stoga liječenje zarazne šepavosti ovaca treba kombinirati s drugim mjerama, kao što je osiguravanje suhog okoliša za ovce.

Primjena antibiotika u slučajevima benigne zarazne šepavosti ovaca se ne smatra prikladnom. S obzirom da je tulatromicin pokazao ograničenu učinkovitost u liječenju ovaca s težim kliničkim znakovima ili ovaca s kroničnom bolesti, treba ga primjenjivati samo u ranoj fazi zarazne šepavosti ovaca.

Posebne mjere opreza prilikom primjene

VMP treba primjenjivati na temelju testiranja osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinja. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epizootiološkim podacima o osjetljivosti ciljnih mikroorganizama.

Prilikom korištenja ovog VMP-a treba uzeti u obzir službene nacionalne i lokalne odredbe o primjeni antimikrobne terapije.

Primjena VMP-a koja nije u skladu s onom opisanom u uputi o VMP-u može dovesti do povećane pojave bakterija rezistentnih na tulatromicin te smanjiti učinkovitost liječenja drugim makrolidima, linkozamidima i streptograminima B zbog potencijalne križne rezistencije.

Ako se javi reakcija preosjetljivosti, treba bez odlaganja primijeniti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko medicinski proizvod na životinjama

Tulatromicin nadražuje oči. U slučaju da VMP nehotice dođe u kontakt s očima, treba ih odmah isprati čistom vodom.

Tulatromicin nakon kontakta s kožom može uzrokovati reakcije preosjetljivosti. U slučaju da VMP nehotice dođe u kontakt s kožom, zahvaćeno mjesto treba odmah oprati sapunom i vodom.

Nakon primjene VMP-a treba oprati ruke.

U slučaju nehotičnog samoinjiciranja, treba odmah potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Graviditet i laktacija

Laboratorijski pokusi na štakorima i kunićima nisu izazvali nikakve uočljive teratogene, fetotoksične ili maternotoksične učinke. Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena za vrijeme graviditeta i laktacije. VMP se smije primijeniti samo nakon procjene veterinara o odnosu koristi i rizika.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Javlja se križna rezistencija s drugim makrolidima. VMP se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim antimikrobnim tvarima sličnog načina djelovanja, primjerice s drugim makrolidima ili linkozamidima.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

U goveda su nakon primjene doza 3x, 5x ili 10x većih od preporučenih doza uočene prolazne reakcije koje se mogu povezati s bolnošću na mjestu primjene, a uključuju nemir, tresenje glavom, kopanje zemlje papkom i kratkotrajni gubitak apetita. U goveda kojima je primijenjena doza – 5-6x veća od preporučene primijećena je blaga degeneracija miokarda.

U odojaka tjelesne mase približno 10 kg, kojima je primijenjena doza 3x ili 5x veća od preporučene doze, uočene su prolazne reakcije koje se mogu povezati s bolnošću na mjestu primjene, a uključuju pretjerano glasanje i nemir.

Nakon primjene u mišiće stražnje noge uočena je i hromost.

U janjadi (u dobi približno 6 tjedana), kojima je primijenjena doza 3x ili 5x veća od preporučene, uočene su prolazne reakcije koje se mogu povezati s bolnošću na mjestu primjene, a uključuju hodaње unatrag, tresenje glavom, trljanje mjesta na koje je primijenjen VMP, ležanje i ustajanje, blejanje.

Inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

S neiskorištenim lijekom i praznom ambalažom postupa se u skladu sa zakonom o upravljanju otpadom („Sl. novine FBiH“ 33/03).

14. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET

UP – I-06-2-20/21- 4840/24; od 03. februara 2025. godine

15. OSTALE INFORMACIJE**Način izdavanja lijeka**

Lijek ne podliježe izdavanju.

Način primjene

Lijek može primjenjivati samo doktor veterinarske medicine/diplomirani veterinar („Ad manum veterinarii“).

Pakovanje

50 ml, 100 ml, 250 ml viala

16. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u BiH:

KRKA FARMA d.o.o., Sarajevo

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

Krka d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija