

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Tuloxxin, 100 mg/ml süstelahus veistele, sigadele ja lammastele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab:

Toimeaine:

Tulatromütsiin 100 mg

Abiained:

Monotioglütserool 5 mg

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu kuni kergelt kollane või kergelt pruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Loomaliigid

Veis, siga ja lammas.

4.2. Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Veis

Tulatromütsiini suhtes tundlike *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*'ega seotud veiste respiratoorhaiguse (BRD) ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist peab haiguse esinemine loomarühmas olema kindlaks tehtud.

Tulatromütsiini suhtes tundliku *Moxarella bovis*'ega seotud nakkusliku veiste keratokonjunktiviidi (IBK) ravi.

Siga

Tulatromütsiini suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*'i ja *Bordetella bronchiseptica*'ga seotud sigade respiratoorhaiguse (SRD) ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist peab haiguse esinemine loomarühmas olema kindlaks tehtud. Veterinaarravimit tuleb kasutada ainult nendel sigadel, kellel eeldatakse haiguse ilmnemist 2...3 päeva jooksul.

Lammas

Virulentse *Dichelobacter nodosus*'ega seotud süsteemset ravi vajava nakkusliku pododermatiidi (sõramädaniku) varajaste staadiumite ravi.

4.3. Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust makroliidantibiootikumide või ravimi ükskõik milliste abiainetega suhtes.

4.4. Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Esineb ristresistentsust teiste makroliidantibiootikumidega. Mitte kasutada samal ajal teiste sarnase toimemehhanismiga antimikroobsete ainetega nagu teised makroliidid või linkosamiidid.

Lammas

Sõramädaniku antimikroobse ravi tõhusust võivad vähendada teised tegurid, nt niisked keskkonnatingimused, samuti farmi sobimatu majandamine. Sõramädaniku ravi peab seega toimuma koos teiste karjapidamise meetmetega, näiteks kuiva keskkonna tagamisega.

Healoomulise sõramädaniku antibiootikumravi ei peeta asjakohaseks. Raskete kliiniliste tunnustega või kroonilise sõramädanikuga lammastel näitas tulatromütsiin piiratud tõhusust ning seetõttu tuleb ravimit kasutada ainult sõramädaniku varajases staadiumis.

4.5. Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Ravimi kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringutel. Kui see pole võimalik, peab ravi põhinema kohalikel (piirkonna, farmi) epidemioloogilistel andmetel bakterite tundlikkuse kohta.

Ravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke riiklikke ja piirkondlikke kehtivaid antimikroobse ravi printsiipe.

Ravimi kasutamine erinevalt ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatud juhistest võib suurendada tulatromütsiini suhtes resistentsete bakterite levikut ning võib väheneda ravi efektiivsus teiste makroliidide, linkosamiidide ja B-rühma streptogramiinidega võimaliku ristresistentsuse tõttu.

Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb kohe alustada sobivat ravi.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Tulatromütsiin põhjustab silmade ärritust. Juhuslikul ravimi silma sattumisel loputada silma kohe puhta veega.

Tulatromütsiin võib kokkupuutel nahaga põhjustada ülitundlikkust. Juhuslikul ravimi sattumisel nahale pesta nahka kohe seebi ja veega.

Pärast kasutamist pesta käed.

Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

4.6. Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Veterinaarravimi subkutaanne manustamine veistele põhjustab väga sageli mööduvat valureaktsiooni ja paikset turset süstekohal, mis võib püsida kuni 30 päeva. Sigadel ja lammastel pärast intramuskulaarset manustamist sellist reaktsiooni täheldatud ei ole.

Patomorfoloogilised süstekoha reaktsioonid (sealhulgas mööduv verepais, turse, fibroos ja hemorraagia) ligikaudu 30 päeva pärast süstimist on nii veistel kui ka sigadel väga sagedased.

Lammastel on pärast intramuskulaarset manustamist väga sagedased mööduvad ebamugavuse nähud (pearaputamine, süstekoha hõõrumine, tagurdamine). Need nähud kaovad mõne minuti jooksul.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10000-st ravitud loomast, kaasa arvatud üksikjuhud)

4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel ei ole näidanud teratogeenset, fetotoksilist või maternotoksilist toimet. Veterinaarravimi ohutus tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutatava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

4.8. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole teada.

4.9. Annustamine ja manustamisviis

Veis

Subkutaanne manustamine.

Ühekordne subkutaanne manustamine 2,5 mg tulatromütsiini 1 kg kehamassi kohta (1 ml/40 kg kehamassi kohta). Üle 300 kg kaaluvatel veistel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks üle 7,5 ml.

Siga

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaelapiirkonda 2,5 mg tulatromütsiini 1 kg kehamassi kohta (1 ml/40 kg kehamassi kohta). Üle 80 kg kaaluvatel sigadel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks üle 2 ml.

Respiratoorhaiguste korral on soovitatav loomi ravida haiguse varajases staadiumis ja hinnata ravivastust 48 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Kui respiratoorhaiguse kliinilised nähud püsivad, süvenevad või toimub taashaigestumine, tuleb ravi muuta kasutades teist antibiootikumi ning jätkata seda ravi kuni kliinilised nähud kaovad.

Lammas

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaelapiirkonda 2,5 mg tulatromütsiini 1 kg kehamassi kohta (1 ml/40 kg kehamassi kohta).

Õige annuse tagamiseks tuleb võimalikult täpselt kindlaks määrata looma kehamass, et vältida alaannustamist.

Viaali korki võib turvaliselt läbistada kuni 20 korda.

Loomarühma korraga ravimisel kasutada väljavoolunõela, mis on paigutatud viaali punnkorki, et vältida korgi liigset läbistamist. Väljavoolunõel tuleb pärast ravi eemaldada.

4.10. Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Pärast kolme-, viie- või kümnekordse soovitatava annuse manustamist veistele täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte, nagu rahutus, pearaputamine, maapinna kaapimine ja lühiajaline sööda tarbimise vähenemine. Viis kuni kuus korda soovitatavast annusest suuremate annuste manustamise korral täheldati veistel kerget müokardi degeneratsiooni.

Kolme- või viiekordse raviannuse saanud umbes 10 kg kaaluvatel noorsigadel täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte, nagu liigne häälitsemine ja rahutus. Samuti täheldati longet kui süstekohaks oli tagajalg.

Pärast kolme- või viiekordse soovitatava annuse manustamist lammastele (ligikaudu 6-nädala vanused) täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte, tagurpidi käimine, pearaputamine, süstekoha hõõrumine, pikali heitmine ja püsti tõusmine, määgimine.

4.11. Keeluaeg (-ajad)

Veis (lihale ja söödavatele kudede): 22 päeva.

Siga (lihale ja söödavatele kudede): 13 päeva.

Lammas (lihale ja söödavatele kudede): 16 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada tiinetel loomadel, kelle piima kavatakse tarvitada inimtoiduks, 2 kuud enne oodatavat poegimist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, makroliidid
ATCvet kood: QJ01FA94

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Tulatromütsiin on käärimissaadusest pärinev poolsünteetiline makroliidantibiootikum. See erineb paljudest teistest makroliididest pika toimeaja poolest, mis on osaliselt tingitud kolmest amiinrühmast, mille tõttu see kuulub keemiliselt triamiliidide alamklassi.

Makroliidid on bakteriostaatilise toimega antibiootikumid, mis seonduvad valikuliselt bakteriaalse ribosoomi RNA-ga, pärssides sel moel asendamatute valkude biosünteesi. Toime aluseks on peptidiül-tRNA ribosoomist eraldamise soodustamine translokatsiooni protsessis.

Tulatromütsiinil on *in vitro* toime *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*'e vastu, samuti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*'i ja *Bordetella bronchiseptica* vastu, mis on kõige sagedamini vastavalt veiste ja sigade respiratoorhaigustega seostatavad patogeendid. Mõnedel *Histophilus somni* ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* isoleeritud tüvedel on täheldatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) suurenenud väärtusi. Näidatud on *in vitro* toime bakteriaalse patogeeni *Dichelobacter nodosus* (*vir*) vastu, mida on kõige sagedamini seostatud nakkusliku pododermatiidiga (sõramädanik) lammastel.

Tulatromütsiinil on ka *in vitro* toime bakteriaalse patogeeni *Moraxella bovis*'e vastu, mida kõige sagedamini seostatakse nakkusliku veiste keratokonjunktiviidiga (IBK).

Kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituut (CLSI) on veiste hingamisteedest pärineva *M. haemolytica*, *P. multocida* ja *H. somni* ning sigade hingamisteedest pärineva *P. multocida* ja *B. bronchiseptica* tulatromütsiini kliiniliste piirmäärade tõlgendamiseks seadnud kriteeriumid, kus väärtus $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ tähendab patogeeni tundlikkust ja $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistentset patogeeni. Sigade hingamisteedest pärineva *A. pleuropneumoniae* tundlikkuse piirmäär on $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI on avaldanud ka diskdifusiooni meetodil tulatromütsiini piirmäärad (CLSI dokument VET08, 4. väljaanne, 2018). Kliinilised piirmäärad *H. parasuis*'i kohta puuduvad. EUCAST ega CLSI ei ole

välja töötanud standardmeetodeid antibakteriaalsete ainete toime katsetamiseks veterinaarsete *Mycoplasma* liikide suhtes ja seetõttu puuduvad vastavad tõlgendamiskriteeriumid.

Resistentsus makroliidide suhtes võib tekkida ribosomaalset RNA-d (rRNA) või mõningaid ribosomaalseid valke kodeerivate geenide mutatsioonide; samuti 23S rRNA seondumiskoha ensümaatiliste muutuste (metülatatsioonil), mis tavaliselt põhjustab ristresistentsust linkosamiidide ja B-rühma streptogramiinide vastu (MLS_B resistentsus) ning ensümaatilise inaktiveerimise või makroliidi väljavoolu tõttu. MLS_B resistentsus võib olla olemuslik või indutseeritav. Resistentsus võib olla kromosomaalne või plasmiidkodeeritud ja võib olla ülekantav, kui on seotud transposoonide, plasmiidide, integratiivsete või konjugatiivsete elementidega. Lisaks võib *Mycoplasma* genoomset plastilisust suurendada ka suurte kromosomaalsete fragmentide horisontaalne ülekandumine.

Lisaks antimikroobsetele omadustele on eksperimentaalsetes uuringutes näidatud tulatromütsiini immuunmoduleerivat ja põletikuvastast toimet. Tulatromütsiin soodustab nii veiste kui ka sigade polümorfonukleaarsetes rakkudes (PMN-rakud; neutrofiilid) apoptoosi (programmeeritud rakusurm) ja apoptootiliste rakkude hävitamist makrofaagide poolt. See vähendab põletikku soodustavate mediaatorite leukotrieen B4 ja CXCL-8 tootmist ja kutsus esile põletikuvastase ja kudede taastumist toetava lipiidi lipoksiin A4 tootmise.

5.2. Farmakokineetilised andmed

Veistel iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetilist profiili ühekordsel subkutaansel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes hea jaotuvus ning aeglane eritumine. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas oli ligikaudu 0,5 µg/ml; see saabus ligikaudu 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsu homogeneenis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatromütsiini märkimisväärne akumulatsioon neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini *in vivo* kontsentratsioonid kopsu infektsioonikolde teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime nõrgenemine poolväärtusajaga (t_{1/2}) plasmas 90 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli väike, ligikaudu 40%. Jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis (V_{SS}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 11 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast subkutaanset manustamist veistel oli ligikaudu 90%.

Sigadel iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetilist profiili ühekordsel intramuskulaarsel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta samuti kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes hea jaotuvus ning aeglane eritumine. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas oli ligikaudu 0,6 µg/ml; see saavutati ligikaudu 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsu homogeneenis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatromütsiini märkimisväärne akumulatsioon neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini *in vivo* kontsentratsioonid kopsu infektsioonikolde teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime nõrgenemine poolväärtusajaga (t_{1/2}) plasmas 91 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli väike, ligikaudu 40%. Jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis (V_{SS}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 13,2 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast intramuskulaarset manustamist sigadel oli ligikaudu 88%.

Lammastel saabus ühekordsel intramuskulaarsel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta tulatromütsiini farmakokineetilise profiili maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas 1,19 µg/ml 15 minuti jooksul pärast manustamist (T_{max}); poolväärtusaeg (t_{1/2}) plasmas oli 69,7 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli ligikaudu 60...75%. Jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis (V_{SS}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 31,7 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast intramuskulaarset manustamist lammastel oli ligikaudu 100%.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Propüleenglükool
Monotioglütserool
Sidrunhape
Soolhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksoid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

6.3. Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat.
Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

6.4. Säilitamise eritingimused

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis.
Pärast avamist hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5. Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Pappkarbis on 50 ml, 100 ml või 250 ml I tüüpi klaasist pudel, millel on alumiiniumrõngaga kinnitatud I tüüpi lamineeritud bromobutüül/butüülkummist kork ja ärarebitav/tõmmatav kattekork.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

2140

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 08.01.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2021

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.