

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Tulaven 100 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok, ošípané a ovce

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje:

### Účinná látka:

Tulathromycinum 100 mg

### Pomocné látky:

Monothioglycerolum 5 mg

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až mierne žltý alebo mierne hnedý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Cieľové druhy

Hovädzí dobytok, ošípané a ovce.

### 4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

#### Hovädzí dobytok

Liečba a metafylaxia respiračného ochorenia hovädzieho dobytka (bovinerespiratorydisease, BRD) spojeného s *Mannheimiahaemolytica*, *Pasteurellamultocida*, *Histophilussomni* a *Mycoplasma*bovisvnmavých na tulatromycín. Prítomnosť ochorenia v stáde má byť stanovená pred metafylaktickou liečbou.

Liečba infekčnej bovinekeratokonjunktivitídy (infectiousbovinekeratoconjunctivitis, IBK) spojenej s *Moraxellabovisvnmavej* na tulatromycín.

#### Ošípané

Liečba a metafylaxia respiračného ochorenia ošípaných (swinerespiratorydisease, SRD) spojeného s *Actinobacilluspleuropneumoniae*, *Pasteurellamultocida*, *Mycoplasma*hyopneumoniae, *Haemophilusparasuis*a*Bordetellabronchisepticavnmavých* na tulatromycín. Prítomnosť ochorenia v stáde má byť stanovená pred metafylaktickou liečbou. Veterinárny liek sa má použiť v prípade, keď sa u ošípaných očakáva prepuknutie ochorenia v priebehu 2 - 3 dní.

#### Ovce

Liečba skorých štádií infekčnej pododermatídy spojenej s virulentným *Dichelobacternodosus*vyžadujúcim systematickú liečbu.

### 4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať v prípadoch precitlivosti na makrolidové antibiotiká alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať súbežne s inými makrolidmi alebo linkosamidmi (pozri časť 4.8).

#### 4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Ovce:

Účinnosť antimikrobiálnej liečby nekrobacilózy môže byť znížená ďalšími faktormi, ako je vlhké prostredie, ako aj nevhodné opatrenia chovateľov. Liečba nekrobacilózy má byť vykonaná spolu s inými opatreniami vedenia stáda, napríklad poskytnutím suchého prostredia.

Antibiotická liečba benígnej nekrobacilózy nie je považovaná za vhodnú. Tulatromycín preukázal obmedzenú účinnosť u oviec so závažnými klinickými príznakmi alebo s chronickou nekrobacilózou, a preto by sa mal podávať len v počiatočnom štádiu nekrobacilózy..

#### 4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

##### Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Liek sa má použiť na základe stanovenia vnímavosti baktérií izolovaných u zvierat.

Pokiaľ to nie je možné, liečba má byť stanovená podľa miestnych epidemiologických informácií (regionálnych, farmových) o vnímavosti cieľových baktérií.

Pri použití tohto veterinárneho lieku sa má vziať do úvahy oficiálna, národná a regionálna antimikrobiálna politika.

Použitie veterinárneho lieku, ktoré sa odlišuje od pokynov uvedených v súhrne charakteristických vlastností, môže zvýšiť prevalenciu baktérií rezistentných voči tulatromycínu a môže znížiť účinnosť liečby inými makrolidmi, v dôsledku možnej skríženej rezistencie.

Ak sa vyskytne reakcia z precitlivenosti, musí byť okamžite podaná príslušná liečba.

##### Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Tulatromycín dráždi oči. Ak dôjde k náhodnému kontaktu s očami, ihneď vypláchnuť oči čistou vodou.

Tulatromycín môže spôsobiť podráždenie pri kontakte s pokožkou. Ak dôjde k náhodnému kontaktu s pokožkou, ihneď umyť pokožku mydlom a vodou.

Po použití umyť ruky.

V prípade náhodného samoinjikovania vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

#### 4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Subkutánne podanie veterinárneho lieku hovädzemu dobytku často vyvolá prechodné bolestivé reakcie a lokálny opuch v mieste injekcie, ktoré pretrvávajú do 30 dní. Takéto reakcie neboli pozorované u ošípaných a oviec po intramuskulárnom podaní.

Patomorfológické reakcie v mieste vpichu (vrátane reverzibilných zmien kongescie, edému, fibrózy a hemorágie) sú veľmi časté približne 30 dní po injekcii u hovädzieho dobytku a ošípaných.

U oviec sú po intramuskulárnej injekcii veľmi časté prechodné príznaky nepríjemného pocitu (trasenie hlavy, trenie v mieste vpichu, oddelenie od stáda). Tieto prejavy vymiznú v priebehu niekoľkých minút.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení).

#### **4.7 Použitie počas gravidity, laktácie a znášky**

Laboratórne štúdie na potkanoch a králikoch nepotvrdili žiadne teratogénne, fetotoxické alebo maternotoxické účinky. Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola stanovená počas gravidity a laktácie. Použiť len po zhodnotení prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

#### **4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia**

Môže sa objaviť skrížená rezistencia s inými makrolidmi. Nepoužívať súbežne s antimikrobiotikami s podobným mechanizmom účinku, ako sú makrolidy alebo linkosamidy.

#### **4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku**

##### Hovädzí dobytok

Subkutánne použitie.

Jednorazová subkutánna injekcia 2,5 mg tulatromycínu/kg živej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg živej hmotnosti). Pri liečbe hovädzieho dobytka nad 300 kg živej hmotnosti, rozdeliť dávku tak, aby na jedno miesto nebolo injikované viac ako 7,5 ml.

##### Ošípané

Intramuskulárne použitie.

Jednorazová intramuskulárna injekcia 2,5 mg tulatromycínu/kg živej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg živej hmotnosti) do oblasti krku. Pri liečbe ošípaných nad 80 kg živej hmotnosti, rozdeliť dávku tak, aby na jedno miesto nebolo injikované viac ako 2 ml.

Pri akomkoľvek respiračnom ochorení sa odporúča liečiť zvieratá v raných štádiách ochorenia a vyhodnotiť odpoveď na liečbu do 48 hodín po injekcii. Ak klinické príznaky respiračného ochorenia pretrvávajú alebo sa zvyšujú, alebo ak dôjde k relapsu, liečba sa má zmeniť s použitím iného antibiotika a má pokračovať až do vyriešenia klinických príznakov.

##### Ovce

Intramuskulárne použitie.

Jednorazová intramuskulárna injekcia 2,5 mg tulatromycínu/kg živej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg živej hmotnosti) do oblasti krku.

Aby sa zabezpečilo správne dávkovanie, má sa stanoviť živá hmotnosť čo najpresnejšie, aby sa zabránilo poddávkovaniu.

Uzáver môže byť bezpečne prepichnutý až 20-krát.

Pre viacnásobné použitie liekoviek sa odporúča nasávací ihla alebo viacdávková injekčná striekačka, aby sa predišlo nadmernému prepichovaniu uzáveru.

#### **4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné**

U hovädzieho dobytka pri podaní troj-, päť- alebo desaťnásobku odporúčanej dávky boli pozorované prechodné príznaky spojené s problémami v mieste vpichu injekcie, ktoré zahŕňali nepokoj, trasenie hlavy, hrabanie nohou do zeme a krátke zníženie príjmu krmiva. Mierna degenerácia myokardu bola pozorovaná u hovädzieho dobytka, ktorý dostal 5 - 6-násobok odporúčanej dávky.

U mladých ošípaných, s hmotnosťou približne 10 kg, po podaní troj- alebo päťnásobku liečebnej dávky boli pozorované prechodné príznaky spojené s problémami v mieste vpichu injekcie a zahŕňali nadmernú vokalizáciu a nepokoj. Taktiež bolo pozorované krívanie, ak bola miestom aplikácie zadná noha.

U jahniat (približne vo veku 6 týždňov) po podaní troj- alebo päťnásobku liečebnej dávky boli pozorované prechodné príznaky spojené s problémami v mieste vpichu injekcie, spolu s chôdzou dozadu, trasením hlavy, trením v mieste vpichu injekcie, uľahnutím a vstávaním, mečaním.

## 4.11 Ochranná lehota

Hovädzí dobytok (mäso a vnútornosti): 22 dní.

Ošípané (mäso a vnútornosti): 13 dní.

Ovce (mäso a vnútornosti): 16 dní.

Nie je registrovaný na použitie u zvierat produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu.

Nepoužívať u gravidných zvierat, ktoré sú určené na produkciu mlieka na ľudskú spotrebu počas 2 mesiacov pred očakávaným pôrodom.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriálne lieky na systémové použitie; makrolidy.

ATCvet kód: QJ01FA94.

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Tulatromycín je semi-syntetická makrolidová antimikrobiálna látka, ktorá pochádza z fermentačného produktu. Odlišuje sa od mnohých iných makrolidov v tom, že má dlhotrvajúci účinok, ktorý je čiastočne spôsobený jeho tromi aminovými skupinami; preto dostal chemické podskupinové označenie triamilid.

Makrolidy sú bakteriostaticky účinkujúce antibiotiká a inhibujú nepostrádateľnú biosyntézu bielkovín vďaka ich schopnosti selektívne sa viazať na bakteriálnu ribozomálnu RNA. Pôsobia prostredníctvom stimulácie disociácie peptidyl-tRNA z ribozómu počas procesu translácie.

Tulatromycín má *in vitro* účinnosť proti *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis* a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae* a *Haemophilus parasuis* a *Bordetella bronchiseptica* bakteriálnym patogénom najčastejšie spájaných s respiračným ochorením hovädzieho dobytku, respektíve ošípaných. Zvýšené hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) boli zistené u niektorých izolátov *Histophilus somni* a *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* bola zistená účinnosť proti *Dichelobacter nodosus* (*vir*) bakteriálnemu patogénu najčastejšie spojenému s infekčnou pododermatídou (krívačkou) u oviec.

Tulatromycín má taktiež *in vitro* účinnosť proti *Moraxella bovis*, bakteriálnemu patogénu najčastejšie spojeného s infekčnou bovinou keratokonjunktivitídou (IBK).

Rezistencia na makrolidy sa môže vyvinúť mutáciami génov, ktoré kódujú ribozomálnu RNA (rRNA) alebo niektorý z ribozomálnych proteínov enzymatickou modifikáciou (metyláciou) cieľového miesta 23S rRNA. Vo všeobecnosti sa tým zvyšuje skrížená rezistencia s linkosamidmi a skupinou B streptogramínov (MLS<sub>B</sub> rezistencia); buď enzymatickou inaktíváciou alebo makrolidovým mefluxom. MLS<sub>B</sub> rezistencia môže byť vrodená alebo získaná. Rezistencia môže byť chromozomálna alebo kódovaná plazmidom a môže byť prenosná, ak je spojená s transpozónami alebo plazmidami.

Okrem svojich antimikrobiálnych vlastností vykazuje tulatromycín v experimentálnych štúdiách imunomodulačné a protizápalové účinky. V oboch boviných a prasacích polymorfných nukleárných bunkách (PMNs, neutrofiloch) spúšťa tulatromycín apoptózu (programovanú bunkovú smrť) a odstránenie apoptotických buniek makrofágmi. Znižuje produkciu prozápalových mediátorov leukotriénu B<sub>4</sub> a CXCL-8 a indukuje produkciu protizápalového lipidu lipoxínu A<sub>4</sub>, podporujúceho hojenie zápalov.

### 5.2 Farmakokinetické údaje

Farmakokinetický profil tulatromycínu u hovädzieho dobytku po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 2,5 mg/kg živej hmotnosti bol charakterizovaný rýchlou a výraznou absorpciou a následne

rozsiahlou distribúciou a pomalou elimináciou. Maximálna koncentrácia ( $C_{max}$ ) v plazme bola približne 0,5 µg/ml; dosiahnutá približne 30 minút po aplikácii dávky ( $T_{max}$ ). Koncentrácie tulatromycínu v pľúcnom homogenáte boli podstatne vyššie než v plazme. Existujú jasné dôkazy o významnej akumulácii tulatromycínu v neutrofiloch a alveolárnych makrofágoch. Avšak *in vivo* koncentrácia tulatromycínu v mieste infekcie pľúc nie je známa. Maximálne koncentrácie následne pomaly klesali na úroveň systémovej expozície, s výrazným polčasom eliminácie ( $t_{1/2}$ ) 90 hodín, v plazme. Väzba na proteíny plazmy bola nízka, približne 40 %. Objem distribúcie v ustálenom stave ( $V_{ss}$ ) stanovený po intravenózne aplikácii bol 11 l/kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po subkutánnej aplikácii u hovädzieho dobytku bola približne 90 %.

Farmakokinetický profil tulatromycínu u ošípaných po podaní jednorazovej intramuskulárnej dávky 2,5 mg/kg živej hmotnosti bol taktiež charakterizovaný rýchlou a výraznou absorpciou a následne rozsiahlou distribúciou a pomalou elimináciou. Maximálna koncentrácia ( $C_{max}$ ) v plazme bola približne 0,6 µg/ml; dosiahnutá približne 30 minút po aplikácii dávky ( $T_{max}$ ). Koncentrácie tulatromycínu v pľúcnom homogenáte boli podstatne vyššie než v plazme. Existujú jasné dôkazy o významnej akumulácii tulatromycínu v neutrofiloch a alveolárnych makrofágoch. Avšak *in vivo* koncentrácia tulatromycínu v mieste infekcie pľúc nie je známa. Maximálne koncentrácie následne pomaly klesali na úroveň systémovej expozície, s výrazným polčasom eliminácie ( $t_{1/2}$ ) 91 hodín, v plazme. Väzba na proteíny plazmy bola nízka, približne 40 %. Objem distribúcie v ustálenom stave ( $V_{ss}$ ) stanovený po intravenózne aplikácii bol 13,2 l/kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po intramuskulárnej aplikácii u ošípaných bola približne 88 %.

Farmakokinetický profil tulatromycínu u oviec po podaní jednorazovej intramuskulárnej dávky 2,5 mg/kg dosiahol maximálnu koncentráciu ( $C_{max}$ ) 1,19 µg/ml; dosiahnutá približne 15 minút po aplikácii dávky ( $T_{max}$ ), a polčasom eliminácie ( $t_{1/2}$ ) 69,7 hodín. Väzba na proteíny plazmy bola približne 60 - 75 %. Objem distribúcie v ustálenom stave ( $V_{ss}$ ) stanovený po intravenózne aplikácii bol 31,7 l/kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po intramuskulárnej aplikácii u oviec bola približne 100 %.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Monotioglycerol  
Propylénglykol  
Kyselina citrónová  
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Voda na injekciu

### **6.2 Závažné inkompatibility**

Z dôvodu chýbania štúdií kompatibility, sa tento veterinárny liek nesmie miešať s inými veterinárnymi liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 2 roky.  
Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 28 dní.

### **6.4. Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie**

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. .

## 6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Fľaša z číreho skla, typ I uzavretá brómbutylovou gumovou zátkou potiahnutou fluoropolymérom a hliníkovým viečkom s odnímateľnými plastovými prúžkami.

Priesvitná viacvrstvová (plastová)

injekčná liekovka uzavretá brómbutylovou gumovou zátkou potiahnutou fluórpolymerom a hliníkovým viečkom s odnímateľnými plastovými prúžkami.

### Veľkosti balenia:

Papierová krabička obsahujúca 1 sklenenú injekčnú liekovku s objemom 20 ml

Papierová krabička obsahujúca 1 plastovú liekovku s objemom 50 ml

Papierová krabička obsahujúca 1 plastovú liekovku s objemom 100 ml

Papierová krabička obsahujúca 1 plastovú liekovku s objemom 250 ml

Papierová krabička obsahujúca 1 plastovú liekovku s objemom 500 ml

Injekčné liekovky s objemom 500 ml sa nesmú používať pre ošípané alebo ovce.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

## 6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ceva Santé Animale  
10 av. de La Ballastière  
33500 Libourne  
Francúzsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/2/20/251/001-005

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto veterinárnom lieku sú uvedené na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (<http://www.ema.europa.eu/>).

## ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Neuplatňuje sa.

## 1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Tulaven 25 mg/ml injekčný roztok pre ošípané

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje:

### Účinná látka:

Tulathromycinum 25mg

### Pomocné látky:

Monothioglycerolum 5 mg

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až mierne žltý alebo mierne hnedý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Cieľové druhy

Ošípané

### 4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

Liečba a metafylaxia respiračného ochorenia ošípaných (swinerespiratorydisease, SRD) spojeného s *Actinobacilluspleuropneumoniae*, *Pasteurellamultocida*, *Mycoplasmahyopneumoniae*, *Haemophilusparasuis* a *Bordetellabronchiseptica* vnímavých na tulatromycín. Prítomnosť ochorenia v stáde má byť stanovená pred metafylaktickou liečbou. Veterinárny liek sa má použiť v prípade, keď sa u ošípaných očakáva prepuknutie ochorenia v priebehu 2 - 3 dní.

### 4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať v prípadoch precitlivosti na makrolidové antibiotiká alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať súbežne s inými makrolidmi alebo linkosamidmi (pozri časť 4.8).

### 4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Nie sú.

### 4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

#### Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Liek sa má použiť na základe stanovenia vnímavosti baktérií izolovaných u zvierat.

Pokiaľ to nie je možné, liečba má byť stanovená podľa miestnych epidemiologických informácií (regionálnych, farmových) o vnímavosti cieľových baktérií.



Pri použití tohto veterinárneho lieku sa má vziať do úvahy oficiálna, národná a regionálna antimikrobiálna politika.

Použitie veterinárneho lieku, ktoré sa odlišuje od pokynov uvedených v súhrne charakteristických vlastností, môže zvýšiť prevalenciu baktérií rezistentných voči tulatromycínu a môže znížiť účinnosť liečby inými makrolidmi, v dôsledku novej skríženej rezistencie.

Ak sa vyskytne reakcia z precitlivenosti, musí byť okamžite podaná príslušná liečba.

#### Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Tulatromycín dráždi oči. Ak dôjde k náhodnému kontaktu s očami, ihneď vypláchnuť oči čistou vodou.

Tulatromycín môže spôsobiť podráždenie pri kontakte s pokožkou. Ak dôjde k náhodnému kontaktu s pokožkou, ihneď umyť pokožku mydlom a vodou.

Po použití umyť ruky.

V prípade náhodného samoinjikovania vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

#### **4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)**

Patomorfologické reakcie v mieste vpichu (vrátane reverzibilných zmien kongescie, edému, fibrózy a hemorágie) sú veľmi časté približne 30 dní po injekcii.

#### **4.7 Použitie počas gravidity, laktácie a znášky**

Laboratórne štúdie na potkanoch a králikoch nepotvrdili žiadne teratogénne, fetotoxické alebo maternotoxické účinky. Bezpečnosť veterinárneho lieku nebola stanovená počas gravidity a laktácie.

Použiť len po zhodnotení prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

#### **4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia**

Môže sa objaviť skrížená rezistencia s inými makrolidmi. Nepoužívať súbežne s antimikrobiotikami s podobným mechanizmom účinku, ako sú makrolidy alebo linkosamidy.

#### **4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku**

Jednorazová intramuskulárna injekcia 2,5 mg tulatromycínu/kg živej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/10 kg živej hmotnosti) do oblasti krku. Pri liečbe ošípaných nad 40 kg živej hmotnosti, rozdeliť dávku tak, aby na jedno miesto nebolo injikované viac ako 4 ml.

Pri akomkoľvek respiračnom ochorení sa odporúča liečiť zvieratá v raných štádiách ochorenia a vyhodnotiť odpoveď na liečbu do 48 hodín po injekcii. Ak klinické príznaky respiračného ochorenia pretrvávajú alebo sa zvyšujú, alebo ak dôjde k relapsu, liečba sa má zmeniť s použitím iného antibiotika a má pokračovať až do vyriešenia klinických príznakov.

Aby sa zabezpečilo správne dávkovanie, má sa stanoviť živá hmotnosť čo najpresnejšie, aby sa zabránilo poddávkovaniu.

Uzáver môže byť bezpečne prepichnutý až 20-krát. Pre viacnásobné použitie liekoviek sa odporúča nasávací ihla alebo viacdávková injekčná striekačka, aby sa predišlo nadmernému prepichovaniu uzáveru.

#### **4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné**

U mladých ošípaných, s hmotnosťou približne 10 kg, po podaní troj- alebo päťnásobku liečebnej dávky boli pozorované prechodné príznaky spojené s problémami v mieste vpichu injekcie a zahŕňali nadmernú vokalizáciu a nepokoj. Taktiež bolo pozorované krívanie, ak bola miestom aplikácie zadná noha.

#### 4.11 Ochranná lehota

Mäso a vnútornosti: 13 dní.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriálne lieky na systémové použitie; makrolidy.  
ATCvet kód: QJ01FA94.

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Tulatromycín je semi-syntetická makrolidová antimikrobiálna látka, ktorá pochádza z fermentačného produktu. Odlišuje sa od mnohých iných makrolidov v tom, že má dlhotrvajúci účinok, ktorý je čiastočne spôsobený jeho tromi aminovými skupinami; preto dostal chemické podskupinové označenie triamilid.

Makrolidy sú bakteriostaticky účinkujúce antibiotiká a inhibujú nepostrádateľnú biosyntézu bielkovín vďaka ich schopnosti selektívne sa viazať na bakteriálnu ribozomálnu RNA. Pôsobia prostredníctvom stimulácie disociácie peptidyl-tRNA z ribozómu počas procesu translácie.

Tulatromycín má *in vitro* účinnok proti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae* a *Haemophilus parasuis* a *Bordetella bronchiseptica* bakteriálnym patogénom najčastejšie spájaných s respiračným ochorením ošípaných. Zvýšené hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) boli zistené u niektorých izolátov *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Rezistencia na makrolidy sa môže vyvinúť mutáciami génov, ktoré kódujú ribozomálnu RNA (rRNA) alebo niektorý z ribozomálnych proteínov enzymatickou modifikáciou (metyláciou) cieľového miesta 23S rRNA. Vo všeobecnosti sa tým zvyšuje skrížená rezistencia s linkosamidmi a skupinou B streptogramínov (MLS<sub>B</sub> rezistencia); buď enzymatickou inaktiváciou alebo makrolidovým refluxom. MLS<sub>B</sub> rezistencia môže byť vrodená alebo získaná. Rezistencia môže byť chromozomálna alebo kódovaná plazmidom a môže byť prenosná, ak je spojená s transpozónami alebo plazmidami.

Okrem svojich antimikrobiálnych vlastností vykazuje tulatromycín v experimentálnych štúdiách imunomodulačné a protizápalové účinky. V prasacích polymorfných nukleárných bunkách (PMNs, neutrofiloch) spúšťa tulatromycín apoptózu (programovanú bunkovú smrť) a odstránenie apoptotických buniek makrofágmi. Znižuje produkciu prozápalových mediátorov leukotriénu B4 a CXCL-8 a indukuje produkciu protizápalového lipidu lipoxínu A4, podporujúceho hojenie zápalov.

#### 5.2 Farmakokinetické údaje

Farmakokinetický profil tulatromycínu u ošípaných po podaní jednorazovej intramuskulárnej dávky 2,5 mg/kg živej hmotnosti bol taktiež charakterizovaný rýchlou a výraznou absorpciou a následne rozsiahlou distribúciou a pomalou elimináciou. Maximálna koncentrácia (C<sub>max</sub>) v plazme bola približne 0,6 µg/ml; dosiahnutá približne 30 minút po aplikácii dávky (T<sub>max</sub>). Koncentrácie tulatromycínu v pľúcnom homogenáte boli podstatne vyššie než v plazme. Existujú jasné dôkazy o významnej akumulácii tulatromycínu v neutrofiloch a alveolárnych makrofágoch. Avšak *in vivo* koncentrácia tulatromycínu v mieste infekcie pľúc nie je známa. Maximálne koncentrácie následne pomaly klesali na úroveň systémovej expozície, s výrazným polčasom eliminácie (t<sub>1/2</sub>) 91 hodín, v plazme. Väzba na proteíny plazmy bola nízka, približne 40 %. Objem distribúcie v ustálenom stave (V<sub>ss</sub>) stanovený po intravenózne aplikácii bol 13,2 l/kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po intramuskulárnej aplikácii u ošípaných bola približne 88 %.