**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ**

**1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU**

Tuloxxin 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 prevencia respiračného ochorenia hovädzieho dobytka (bovine respiratory disease, BRD) spojeného s *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* a *Mycoplasma bovis* citlivými na tulatromycín. Prítomnosť ochorenia v skupine musí byť stanovená pred použitím lieku.

Liečba infekčnej bovinnej keratokonjunktivitídy (infectious bovine keratoconjuctivitis, IBK) spojenej s *Moraxella bovis* citlivej na tulatromycín.

Ošípané

Liečba a prevencia respiračného ochorenia ošípaných (swine respiratory disease, SRD) spojeného s *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* a *Bordetella bronchiseptica* citlivými na tulatromycín. Prítomnosť ochorenia v skupine musí byť stanovená pred použitím lieku. Veterinárny liek sa má použiť iba v prípade, ak sa u ošípaných očakáva prepuknutie ochorenia v priebehu 2 - 3 dní.

Ovce

Liečba skorých štádií infekčnej pododermatídy (krívačka - nekrobacilóza) spojenej s virulentným *Dichelobacter nodosus* vyžadujúcim systémovú liečbu.

**4.3 Kontraindikácie**

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

**4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh**

Vyskytuje sa skrížená rezistencia s inými makrolidmi. Nepodávať súbežne s antimikrobiálnymi liekmi s podobným mechanizmom účinku, ako sú iné makrolidy alebo linkosamidy.

Ovce:

Účinnosť antimikrobiálnej liečby krívačky môže byť znížená rôznymi faktormi, ako je vlhké

prostredie, ako aj nevhodné opatrenia chovateľov. Preto má byť liečba krívačky prevedená spolu s ďalšími opatreniami riadenia hospodárstva, napríklad zabezpečením suchého prostredia.

Antibiotická liečba benígnej krívačky sa nepovažuje za vhodnú. Tulatromycín preukázal obmedzenú účinnosť u oviec so závažnými klinickými príznakmi alebo s chronickou krívačkou, a preto sa má podávať len v začiatočnom štádiu krívačky.

**4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie**

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Liek sa má použiť na základe stanovenia citlivosti baktérií izolovaných z daného zvieraťa.

Ak to nie je možné, liečba má byť stanovená na základe miestnych (regionálnych, farmových) epidemiologických údajov o citlivosti cieľových baktérií.

Pri použití tohto veterinárneho lieku sa má zohľadniť oficiálna, národná a regionálna antimikrobiálna politika.

Použitie tohto veterinárneho lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v súhrne charakteristických vlastností môže zvýšiť prevalenciu baktérií rezistentných voči tulatromycínu a môže znížiť účinnosť liečby inými makrolidmi, linkozamidmi a streptogramínmi skupiny B, v dôsledku možnej skríženej rezistencie.

Ak sa vyskytne reakcia z precitlivenosti, musí sa okamžite podať 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 tohto veterinárneho lieku hovädziemu 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.

Patomorfologické reakcie v mieste podania injekcie (vrátane reverzibilných zmien ako sú prekrvenie, edém, fibróza a krvácanie) sú veľmi časté počas približne 30 dní po podaní injekcie u hovädzieho dobytka a ošípaných.

U oviec sú po intramuskulárnom podaní veľmi časté prechodné prejavy nepokoja (trasenie hlavy, škrabanie 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**

Nie sú známe.

**4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku**

Hovädzí dobytok

Subkutánne podanie.

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 podanie.

Jednorazová intramuskulárna injekcia 2,5 mg tulatromycínu/kg živej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg

živej hmotnosti) do 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 začiatočných štádiách ochorenia a vyhodnotiť odpoveď na liečbu do 48 hodín po injekcii. Ak klinické príznaky respiračného ochorenia pretrvávajú alebo sa zhoršujú, alebo ak dôjde k opätovnému zhoršeniu stavu, liečba sa má zmeniť s použitím iného antibiotika a má pokračovať až do vyriešenia klinických príznakov.

Ovce

Intramuskulárne podanie.

Jednorazová intramuskulárna injekcia 2,5 mg tulatromycínu/kg živej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg

živej hmotnosti) do 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. Ak sa lieči skupina zvierat vo výbehu, odporúča sa použiť odberovú ihlu, ktorá sa umiestni na uzáver injekčnej liekovky, aby sa predišlo nadmernému prepichovaniu uzáveru. Po liečbe sa má odberová ihla odstrániť.

**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 päť- až šesť násobok odporúčanej dávky.

U mladých ošípaných vážiacich 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 vrátane chôdze vzad, trasenia hlavy, škrabania v mieste vpichu injekcie, polihovania a vstávania a bľakotu.

**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-syntetické makrolidové antimikrobiálne liečivo, pôvodom z produktu fermentácie. Odlišuje sa od mnohých iných makrolidov v tom, že má dlhotrvajúci účinok, ktorý je čiastočne spôsobený jeho tromi amínovými skupinami; preto dostal chemické podskupinové označenie triamilid.

Makrolidy sú bakteriostaticky účinkujúce antibiotiká a inhibujú biosyntézu esenciálnych bielkovín prostredníctvom schopnosti selektívne sa viazať na bakteriálnu ribozomálnu RNA. Stimulujú disociáciu peptidyl-tRNA z ribozómu počas translokácie.

Tulatromycín má *in vitro* účinnosť proti *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni, Mycoplasma bovis* a *Actinobacillus pleuropneumoniae; Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae,* *Haemophilus parasuis* a *Bordetella bronchiseptica,* bakteriálnym patogénom najčastejšie spájaných s respiračným ochorením hoväzdieho dobytka a ošípaných v uvedenom poradí. 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 (nekrobacilózou prstov - krívačkou) u oviec.

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

Inštitút pre klinické a laboratórne normy (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) stanovil klinické hraničné hodnoty tulatromycínu proti *M. haemolytica*, *P. multocida* a *H. somni* bovinného respiratórneho pôvodu a *P. multocida* a *B. bronchiseptica* prasačieho respiratórneho pôvodu takto:

≤16 µg/ml citlivé a ≥64 µg/ml rezistentné. Pre *A. pleuropneumoniae* prasačieho respiratórného pôvodu bola stanovená hraničná hodnota citlivosti ≤64 µg/ml. CLSI tiež zverejnil klinické hraničné hodnoty pre tulatromycín na základe diskovej difúznej metódy (CLSI dokument VET08, 4th ed, 2018). Pre *H. parasuis* nie sú dostupné klinické hraničné hodnoty. EUCAST ani CLSI nevyvinuli štandardné metódy testovania antibakteriálnych liečiv proti veterinárnym druhom *Mycoplasma*, a preto neboli stanovené žiadne interpretačné kritériá.

Rezistencia na makrolidy sa môže vyvinúť mutáciami génov kódujúcich ribozomálnu RNA (rRNA) alebo niektoré ribozomálne proteíny; enzymatickou modifikáciou (metyláciou) cieľového miesta 23S rRNA, čím sa vo všeobecnosti zvyšuje skrížená rezistencia s linkosamidmi a skupinou B streptogramínov (MLSB rezistencia); enzymatickou inaktiváciou; alebo efluxom makrolidov. MLSB rezistencia môže byť konštitutívna alebo získaná. Rezistencia môže byť chromozomálna alebo kódovaná v plazmide a môže byť prenosná konjugáciou prostredníctvom transpozónov, plazmidov, integračných a konjugačných prvkov. Okrem toho, plasticitu genómu *Mykoplazmy* zvyšuje horizontálny transfer veľkých chromozomálnych fragmentov.

Okrem svojich antimikrobiálnych vlastností vykazuje tulatromycín v experimentálnych štúdiách aj imunomodulačné a protizápalové účinky. V polymorfonukleárnych bunkách (PMN, neutrofiloch) dobytka aj ošípaných podporuje tulatromycín apoptózu (programovanú bunkovú smrť) a likvidáciu apoptotických buniek makrofágmi. Znižuje tvorbu prozápalových mediátorov leukotriénu B4 a CXCL-8 a indukuje tvorbu protizápalového lipidu lipoxínu A4 podporujúceho ústup zápalu.

**5.2 Farmakokinetické údaje**

Farmakokinetický profil tulatromycínu u hovädzieho dobytka po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 2,5 mg/kg živej hmotnosti bol charakterizovaný rýchlou a vysokou absorbciou a následne rozsiahlou distribúciou a pomalou elimináciou. Maximálna koncentrácia (Cmax) v plazme bola približne 0,5 μg/ml; dosiahnutá približne 30 minút po aplikácii dávky (Tmax). 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 boli nasledované pomalým poklesom systémovej expozície so zdanlivým polčasom eliminácie (t1/2) 90 hodín v plazme. Väzba na proteíny plazmy bola nízka, približne 40 %. Distribučný objem v rovnovážnom stave (Vss) stanovený po intravenóznom podaní bol 11 l/kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po subkutánnom podaní u hovädzieho dobytka 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 absorbciou a následne rozsiahlou distribúciou a pomalou elimináciou. Maximálna koncentrácia (Cmax) v plazme bola približne 0,6 μg/ml; dosiahnutá približne 30 minút po aplikácii dávky (Tmax). 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 boli nasledované pomalým poklesom systémovej expozície so zdanlivým polčasom eliminácie (t1/2) 91 hodín v plazme. Väzba na proteíny plazmy bola nízka, približne 40 %. Distribučný objem v rovnovážnom stave (Vss) stanovený po intravenóznom podaní bol 13,2 l/kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po intramuskulárnom podaní u ošípaných bola približne 88 %.

Farmakokinetický profil tulatromycínu u oviec po podaní jednorazovej intramuskulárnej dávky 2,5 mg/kg dosiahol maximálnu koncentráciu v plazme (Cmax) 1,19 μg/ml po približne 15 minútach (Tmax) od podania dávky s polčasom eliminácie (t1/2) 69,7 hodín. Väzba na proteíny plazmy bola približne 60 - 75 %. Po intravenóznom podaní bol distribučný objem v rovnovážnom stave (Vss) 31,7 l/kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po intramuskulárnom podaní u oviec bola 100 %.

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Propylénglykol

Monotioglycerol

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: 3 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 28 dní.

**6.4. Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie**

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávať v pôvodnom obale.

Po otvorení uchovávať pri teplote do 25 °C.

**6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu**

Sklenená liekovka z číreho skla, typ I, s objemom 50 ml, 100 ml alebo 250 ml s chlórbutylovou/butylom potiahnutou gumovou zátkou, typ I, a hliníkovým viečkom s odnímateľnými plastovými prúžkami, v škatuľke.

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 REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

96/078/DC/18-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22/01/2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

**ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA**

Neuplatňuje sa.

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****Škatuľka**  |

**1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU**

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

Tulathromycinum

**2. ÚČINNÉ LÁTKY**

1 ml obsahuje 100 mg tulatromycínu

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok

**4. VEĽKOSŤ BALENIA**

50 ml

100 ml

250 ml

**5. CIEĽOVÉ DRUHY**

hovädzí dobytok, ošípané a ovce



**6. INDIKÁCIA (-IE)**

**7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Spôsob podania:

hovädzí dobytok: s.c.

ošípané a ovce: i.m.

Dávkovanie:

1 ml veterinárneho lieku/40 kg živej hmotnosti

**8. OCHRANNÁ LEHOTA (-Y)**

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.

**9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**10. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 28 dní.

Po prvom otvorení použiť do...

**11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v pôvodnom obale.

Po prvom otvorení uchovávať pri teplote do 25 °C.

**12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY**

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

**13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, AK SA UPLATŇUJÚ**

Len pre zvieratá. Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

**14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ“**

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

**15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

96/078/DC/18-S

**17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**Injekčná liekovka **100 ml, 250 ml**  |

**1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU**

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

Tulathromycinum

**2. ÚČINNÉ LÁTKY**

1 ml obsahuje 100 mg tulatromycínu

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok

**4. VEĽKOSŤ BALENIA**

100 ml

250 ml

**5. CIEĽOVÉ DRUHY**

hovädzí dobytok, ošípané a ovce



**6. INDIKÁCIA (-IE)**

**7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

hovädzí dobytok: s.c.

ošípané a ovce: i.m.

**8. OCHRANNÁ LEHOTA (-Y)**

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.

**9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**10. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 28 dní.

Po prvom otvorení použiť do...

**11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v pôvodnom obale.

Po prvom otvorení uchovávať pri teplote do 25 °C.

**12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY**

**13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, AK SA UPLATŇUJÚ**

Len pre zvieratá. Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

**14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ“**

**15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

96/078/DC/18-S

**17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

Injekčná liekovka 50 ml

**1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU**

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

Tulathromycinum



**2. MNOŽSTVO ÚČINNEJ (-ÝCH) LÁTKY (-OK)**

100 mg/ml

**3. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH JEDNOTKÁCH ALEBO POČET DÁVOK**

50 ml

**4. SPÔSOB (-Y) PODANIA**

hovädzí dobytok: s.c.

ošípané a ovce: i.m.

**5. OCHRANNÁ (-É) LEHOTA (Y)**

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.

**6. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**7. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 28 dní.

Po prvom otvorení použiť do...

**8. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“**

Len pre zvieratá.

**PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

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

**1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Nemecko

**2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU**

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

Tulathromycinum

**3. OBSAH ÚČINNEJ (-ÝCH) LÁTKY (-OK) A INEJ (-ÝCH) LÁTKY (-OK)**

1 ml obsahuje

**Účinná látka:**

Tulathromycinum 100 mg

**Pomocné látky:**

Monothioglycerolum 5 mg

Číry, bezfarebný až mierne žltý alebo mierne hnedý roztok.

**4. INDIKÁCIA (-E)**

**Hovädzí dobytok**

Liečba a prevencia respiračného ochorenia hovädzieho dobytka spojeného s *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* a *Mycoplasma bovis* vnímavých na tulatromycín. Prítomnosť ochorenia v skupine musí byť stanovená pred použitím lieku.

Liečba infekčnej bovinnej keratokonjunktivitídy (IBK) spojenej s *Moraxella bovis* citlivej na tulatromycín.

**Ošípané**

Liečba a prevencia respiračného ochorenia ošípaných spojeného s *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* a *Bordetella bronchiseptica* citlivými na tulatromycín. Prítomnosť ochorenia v skupine musí byť stanovená pred použitím lieku. Veterinárny liek sa má použiť iba v prípade, ak sa u ošípaných očakáva prepuknutie ochorenia v priebehu 2 - 3 dní.

**Ovce**

Liečba skorých štádií infekčnej pododermatídy (krívačka) spojenej s virulentným *Dichelobacter nodosus* vyžadujúcim systémovú liečbu.

**5. KONTRAINDIKÁCIE**

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

**6. NEŽIADUCE ÚČINKY**

Subkutánne podanie tohto veterinárneho lieku hovädziemu 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. Patomorfologické reakcie v mieste podania injekcie

(vrátane reverzibilných zmien ako sú prekrvenie, opuch, fibróza a krvácanie) sú veľmi časté počas približne 30 dní od podania injekcie u hovädzieho dobytka a ošípaných.

U oviec sú po intramuskulárnom podaní veľmi časté prechodné prejavy nepokoja (trasenie hlavy, škrabanie 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).

Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov alebo si myslíte, že liek je neúčinný, informujte vášho veterinárneho lekára.

Prípadné nežiaduce účinky môžete nahlásiť národnej kompetentnej autorite {www.uskvbl.sk}.

**7. CIEĽOVÝ DRUH**

Hovädzí dobytok, ošípané a ovce

**8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA (-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU**

**Hovädzí dobytok**

2,5 mg tulatromycínu/kg živej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg živej hmotnosti).

Jednorazová subkutánna injekcia. Pri liečbe hovädzieho dobytka nad 300 kg živej hmotnosti, rozdeliť dávku tak, aby na jedno miesto nebolo injikované viac ako 7,5 ml.

**Ošípané**

2,5 mg tulatromycínu/kg živej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg živej hmotnosti).

Jednorazová intramuskulárna injekcia do krku. Pri liečbe ošípaných nad 80 kg živej hmotnosti, rozdeliť dávku tak, aby na jedno miesto nebolo injikované viac ako 2 ml.

**Ovce**

2,5 mg tulatromycínu/kg živej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg živej hmotnosti).

Jednorazová intramuskulárna injekcia do krku.

**9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ**

Pri akomkoľvek respiračnom ochorení sa odporúča liečiť zvieratá v začiatočných štádiách ochorenia a vyhodnotiť odpoveď na liečbu do 48 hodín po injekcii. Ak klinické príznaky respiračného ochorenia pretrvávajú alebo sa zhoršujú, alebo ak dôjde k

opätovnému zhoršeniu stavu, liečba sa má zmeniť s použitím iného antibiotika a má pokračovať až do vymiznutia 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. Ak sa lieči skupina zvierat vo výbehu, odporúča sa použiť odberovú ihlu, ktorá sa umiestni na uzáver injekčnej liekovky, aby sa predišlo nadmernému prepichovaniu uzáveru. Po liečbe sa má odberová ihla odstrániť.

**10. 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.

**11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento veterinárny liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávať v pôvodnom obale.

Po otvorení uchovávať pri teplote do 25 °C.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 28 dní.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume exspirácie uvedenom po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

**12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA**

Osobitné bezpečnostné upozornenia pre každý cieľový druh:

Vyskytuje sa skrížená rezistencia s inými makrolidmi. Nepodávať súbežne s antimikrobiálnymi liekmi s podobným mechanizmom účinku, ako sú iné makrolidy alebo linkosamidy.

Ovce:

Účinnosť antimikrobiálnej liečby krívačky môže byť znížená rôznymi faktormi, ako je vlhké

prostredie, ako aj nevhodné opatrenia chovateľov. Preto má byť liečba krívačky prevedená spolu s ďalšími opatreniami riadenia hospodárstva, napríklad zabezpečením suchého prostredia.

Antibiotická liečba benígnej krívačky sa nepovažuje za vhodnú. Tulatromycín preukázal obmedzenú účinnosť u oviec so závažnými klinickými príznakmi alebo s chronickou krívačkou, a preto sa má podávať len v začiatočnom štádiu krívačky.

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat:

Liek sa má použiť na základe stanovenia citlivosti baktérií izolovaných z daného zvieraťa.

Ak to nie je možné, liečba má byť stanovená na základe miestnych (regionálnych, farmových) epidemiologických údajov o citlivosti cieľových baktérií.

Pri použití tohto veterinárneho lieku sa má zohľadniť oficiálna, národná a regionálna antimikrobiálna politika.

Použitie tohto veterinárneho lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v písomnej informácii pre používateľov, môže zvýšiť prevalenciu baktérií rezistentných voči tulatromycínu a môže znížiť účinnosť liečby inými makrolidmi, linkozamidmi a streptogramínmi skupiny B v dôsledku možnej skríženej rezistencie.

Ak sa vyskytne reakcia z precitlivenosti, musí sa okamžite podať 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.

Gravidita a laktácia:

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.

Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia:

Nie sú známe.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá):

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 päť- až šesťnásobok 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, vrátane chôdze vzad, trasenia hlavy, škrabania v mieste vpichu injekcie, polihovania a vstávania a bľakotu.

Inkompatibility:

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

**13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU (-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY**

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami. Tieto opatrenia pomáhajú chrániť životné prostredie.

**14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV**

**15. ĎALŠIE INFORMÁCIE**

Tulatromycín je semi-syntetické makrolidové antimikrobiálne liečivo, pôvodom z produktu fermentácie. Odlišuje sa od mnohých iných makrolidov v tom, že má dlhotrvajúci účinok, ktorý je čiastočne spôsobený jeho tromi amínovými skupinami; preto dostal chemické podskupinové označenie triamilid.

Makrolidy sú bakteriostaticky účinkujúce antibiotiká a inhibujú biosyntézu esenciálnych bielkovín prostredníctvom schopnosti selektívne sa viazať na bakteriálnu ribozomálnu RNA. Stimulujú disociáciu peptidyl-tRNA z ribozómu počas translokácie.

Tulatromycín má *in vitro* účinnosť proti *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni a Mycoplasma bovis* a *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae,* *Haemophilus parasuis* a *Bordetella bronchiseptica,* bakteriálnym patogénom najčastejšie spojeným s respiračným ochorením hoväzdieho dobytka a ošípaných v uvedenom poradí. 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 (nekrobacilózou prstov - krívačkou) u oviec.

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

Inštitút pre klinické a laboratórne normy (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) stanovil klinické hraničné hodnoty tulatromycínu proti *M. haemolytica*, *P. multocida* a *H. somni* bovinného respiratórneho pôvodu a *P. multocida* a *B. bronchiseptica* prasačieho respiratórneho pôvodu takto:

≤16 µg/ml citlivé a ≥64 µg/ml rezistentné. Pre *A. pleuropneumoniae* prasačieho respiratórného pôvodu bola stanovená hraničná hodnota citlivosti ≤64 µg/ml. CLSI tiež zverejnil klinické hraničné hodnoty pre tulatromycín na základe diskovej difúznej metódy (CLSI dokument VET08, 4th ed, 2018). Pre *H. parasuis* nie sú dostupné klinické hraničné hodnoty. EUCAST ani CLSI nevyvinuli štandardné metódy testovania antibakteriálnych liečiv proti veterinárnym druhom *Mycoplasma*, a preto neboli stanovené žiadne interpretačné kritériá

Rezistencia na makrolidy sa môže vyvinúť mutáciami génov kódujúcich ribozomálnu RNA (rRNA) alebo niektoré ribozomálne proteíny; enzymatickou modifikáciou (metyláciou) cieľového miesta 23S rRNA, čím sa vo všeobecnosti zvyšuje skrížená rezistencia s linkosamidmi a skupinou B streptogramínov (MLSB rezistencia); enzymatickou inaktiváciou alebo efluxom makrolidov. MLSB rezistencia môže byť konštitutívna alebo získaná. Rezistencia môže byť chromozomálna alebo kódovaná v plazmide a môže byť prenosná konjugáciou prostredníctvom transpozónov, plazmidov, integračných a konjugačných prvkov. Okrem toho, plasticitu genómu *Mykoplazmy* zvyšuje horizontálny transfer veľkých chromozomálnych fragmentov.

Okrem svojich antimikrobiálnych vlastností vykazuje tulatromycín v experimentálnych štúdiách aj imunomodulačné a protizápalové účinky. V polymorfonukleárnych bunkách (PMN, neutrofiloch) dobytka aj ošípaných podporuje tulatromycín apoptózu (programovanú bunkovú smrť) a likvidáciu apoptotických buniek makrofágmi. Znižuje tvorbu prozápalových mediátorov leukotriénu B4 a CXCL-8 a indukuje tvorbu protizápalového lipidu lipoxínu A4 podporujúceho ústup zápalu.

Farmakokinetický profil tulatromycínu u hovädzieho dobytka po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 2,5 mg/kg živej hmotnosti bol charakterizovaný rýchlou a vysokou absorbciou a následne rozsiahlou distribúciou a pomalou elimináciou. Maximálna koncentrácia (Cmax) v plazme bola približne 0,5 μg/ml; dosiahnutá približne 30 minút po aplikácii dávky (Tmax). 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 boli nasledované pomalým poklesom systémovej expozície so zdanlivým polčasom eliminácie (t1/2) 90 hodín v plazme. Väzba na proteíny plazmy bola nízka, približne 40 %. Distribučný objem v rovnovážnom stave (Vss) stanovený po intravenóznom podaní bol 11 l/kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po subkutánnom podaní u hovädzieho dobytka 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 absorbciou a následne rozsiahlou distribúciou a pomalou elimináciou. Maximálna koncentrácia (Cmax) v plazme bola približne 0,6 μg/ml; dosiahnutá približne 30 minút po aplikácii dávky (Tmax). 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 boli nasledované pomalým poklesom systémovej expozície so zdanlivým polčasom eliminácie (t1/2) 91 hodín v plazme. Väzba na proteíny plazmy bola nízka, približne 40 %. Distribučný objem v rovnovážnom stave (Vss) stanovený po intravenóznom podaní bol 13,2 l/kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po intramuskulárnom podaní u ošípaných bola približne 88 %.

Farmakokinetický profil tulatromycínu u oviec po podaní jednorazovej intramuskulárnej dávky 2,5 mg/kg dosiahol maximálnu koncentráciu v plazme (Cmax) 1,19 μg/ml po približne 15 minútach (Tmax) od podania dávky s polčasom eliminácie (t1/2) 69,7 hodín. Väzba na proteíny plazmy bola približne 60-75 %. Po intravenóznom podaní bol distribučný objem v rovnovážnom stave (Vss) 31,7 l/kg. Biologická dostupnosť tulatromycínu po intramuskulárnom podaní u oviec bola 100 %.

Veľkosti balenia:

Sklenená liekovka z číreho skla, typ I, s objemom 50 ml, 100 ml alebo 250 ml s chlórbutyl/butylovou potiahnutou gumovou zátkou, typ I, a hliníkovým viečkom s odnímateľnými plastovými prúžkami.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto veterinárnom lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Len pre zvieratá.

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.