ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Tullavis 100 mg/ml инжекционен разтвор за говеда, прасета и овце

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа:

Активна субстанция:
Tulathromycin 100 mg

Ексципиенти:
Monothioglycerol 5 mg

За пълния списък на ексципиентите, виж т. 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Прозрачен, безцветен до жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП

Говеда, прасета и овце.

4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

Говеда
Лечение и метафилактика на респираторни заболявания при говеда (BRD), свързани с *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* и *Mycoplasma bovis*, чувствителни към tulathromycin. Преди употребата на продукта трябва да бъде установено наличие на заболяването в групата.

Лечение на инфекциозен кератоконюнктивит по говедата (IBK), причинен от *Moraxella bovis*, чувствителна към tulathromycin.

Прасета
Лечение и метафилактика на респираторни заболявания при свинете (SRD), свързани с *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* и *Bordetella bronchiseptica*, чувствителни към tulathromycin. Преди употребата на продукта трябва да бъде установено наличие на заболяването в групата.
Продуктът трябва да се прилага при прасета само ако се очаква да развият заболяването в рамките на 2-3 дни.

Овце
Лечение на начален стадий на инфекциозен пододерматит (копитен гнилец), асоциран с вирулентен *Dichelobacter nodosus*, който изисква системно лечение.

4.3 Противопоказания

Да не се използва при свръхчувствителност към макролидни антибиотици или към някой от ексципиентите.

4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

Възниква кръстосана резистентност с други макролиди. Не прилагайте едновременно с антимикробни средства с подобен механизъм на действие като други макролиди или линкозамиди.

Овце
Ефикасността на антимикробното третиране при копитен гнилец може да бъде намалена от странични фактори, като влажна постеля или неподходящ мениджмънт на фермата. Поради тази причина лечението на копитен гнилец трябва да се съпътства от допълнителни мерки за грижа към стадото, като например предоставяне на суха постеля.
Антибиотичното лечение на доброкачествен копитен гнилец не се счита за уместно. Ефикасността на tulathromycin при овце с тежко изразени клинични признаци или хронична форма на копитен гнилец е ограничена, следователно приложението му е уместно само в началните стадии на копитен гнилец.

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Прилагането на продукта трябва да се основава на тестове за чувствителност на бактериите, изолирани от животните. Ако това не е възможно, лечението трябва да се основава на местната (регионална, на ниво ферма) епидемиологична информация за чувствителност на бактериите, срещу които е предназначен ВМП.
При прилагане на продукта трябва да се вземат под внимание официалната, национална и регионална антимикробни политики.
Употребата на продукта, различаваща се от инструкциите, дадени в КХП, може да повиши разпространението на бактерии, резистентни към tulathromycin и може да намали ефективността от лечението с други макролиди, линкозамиди и стрептограмини от
група B, поради възможност за кръстосана резистентност.
При поява на реакция на свръхчувствителност незабавно да се приложи подходящо лечение.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Tulathromycin дразни очите. При случайно попадане на продукта в очите, измийте незабавно с чиста вода.
Tulathromycin може да причини свръхчувстителност при контакт с кожата. При случайно разливане на продукта върху кожата, измийте незабавно мястото със сапун и вода.
Измийте ръцете си след употреба.
При случайно самоинжектиране, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)

Подкожното прилагане на продукта при говеда причинява много често краткотрайни болезнени реакции и оток в мястото на инжектиране, които могат да са с продължителност до 30 дни. Не са забелязани подобни реакции при прасета и овце след интрамускулно инжектиране.

Патоморфологичните реакции в мястото на инжектиране (включително обратими промени с конгестия, оток, фиброза и кръвотечение) са много чести и се наблюдават в продължение на около 30 дни при говеда и прасета.

При овцете много често след интрамускулно инжектиране се наблюдават преходни признаци на дискомфорт (тръскане на глава, триене в мястото на инжектиране, извиване на гърба). Тези признаци отшумяват за няколко минути.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:
- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции)

- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10,000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10,000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Лабораторните проучвания при плъхове и зайци не показват никакви доказателства за тератогенност, фетотоксичност или токсичност за майката. Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност и лактация. Прилага се само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Не са известни.

4.9 Доза и начин на приложение

Говеда
Подкожно приложение.
Една подкожна инжекция от 2,5 mg tulathromycin/kg т.м. (еквивалентно на 1 ml/40 kg т.м.). При лечение на говеда с телесна маса над 300 kg разпределете дозата така, че в едно място да не бъдат инжектирани повече от 7,5 ml.

Прасета
Интрамускулно приложение.
Една интрамускулна инжекция от 2,5 mg tulathromycin/kg т.м. (еквивалентно на 1 ml/40 kg т.м.) във врата.
При лечение на прасета с телесна маса над 80 kg разпределете дозата така, че в едно място да не бъдат инжектирани повече от 2 ml.

За всяко респираторно заболяване се препоръчва продуктът да се прилага в ранната фаза на заболяването и 48 часа след поставянето на инжекцията да се направи оценка на отговора към лечението. Ако клиничните признаци на респираторно заболяване персистират или се увеличават, или се появи рецидив, лечението трябва да се промени, като се приложи друг антибиотик и да продължи до изчезване на клиничните признаци.

Овце
Интрамускулно приложение.
Една интрамускулна инжекция от 2,5 mg tulathromycin/kg т.м. (еквивалентно на 1 ml/40 kg т.м.) във врата.

За правилно дозиране, телесната маса трябва да се определи колкото е възможно по-точно, за да се избегне прилагане на по-ниска доза.
Запушалката може да бъде пробивана безопасно до 100 пъти.
При необходимост от повече от едно изтегляне на доза от флакона използвайте допълнителна игла за аспирация или многодозова спринцовка, за да се избегне прекомерното пробиване на запушалката.

4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

При говеда, при поставяне на три, пет или десет пъти по-висока от предписаната доза, се наблюдават преходни симптоми, които се дължат на дискомфорт в мястото на инжектиране и включват безпокойство, тръскане на главата, тъпчене на едно място и намаляване на апетита за

кратко време. При говеда, на които е поставена пет до шест пъти по-висока от предписаната доза, се наблюдава слабо изразена миокардна дегенерация.

При млади прасета с телесна маса от около 10 kg, на които е поставена три или пет пъти по-висока от предписаната доза, се наблюдават преходни симптоми, които се дължат на дискомфорт в мястото на инжектиране и включват по-засилено квичене и безпокойство. При инжектиране в задния крайник се наблюдава и куцота.

При агнета (на възраст приблизително 6 седмици), на които е поставена три или пет пъти по-висока от предписаната доза, се наблюдават преходни симптоми, които се дължат на дискомфорт в мястото на инжектиране и включват движение назад, тръскане на глава, триене на мястото на инжектиране, лягане и ставане, блеене.

4.11 Карентни срокове

Говеда: месо и вътрешни органи: 22 дни.
Прасета: месо и вътрешни органи: 13 дни.
Овце: месо и вътрешни органи: 16 дни.

Не се разрешава за употреба при животни, чието мляко е предназначено за консумация от хора.
Да не се използва при бременни животни, чието мляко ще бъде предназначено за консумация от хора, в продължение на 2 месеца преди очакваното раждане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: антибактериални за системна употреба, макролиди.
Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QJ01FA94.

5.1 Фармакодинамични свойства

Tulathromycin е полусинтетична антимикробна субстанция от групата на макролидите, която произхожда от ферментационен продукт. Различава се от другите макролиди по това, че има по-дълъг период на действие, което от части се дължи на трите аминогрупи; по тази причина е класифициран в химическата подгрупа на триамилидите.

Макролидите са бактериостатични антибиотици, които инхибират протеиновия биосинтез чрез селективното свързване с бактериалната рибозомна РНК. Те действат, като стимулират отделянето на пептидил-тРНК от рибозомата по време на транслационния процес.

Tulathromycin притежава *in vitro* активност срещу *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* и *Mycoplasma bovis*, както и *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* и *Bordetella bronchiseptica*, бактериални патогени, характерни за респираторни заболявания при говеда и свине, респективно. Увеличени MIC (минимална инхибираща концентрация) стойности са установени при някои изолати на *Histophilus somni* и *Actinobacillus pleuropneumoniae*. При *in vitro* изследвания е доказана активност срещу *Dichelobacter nodosus (vir)*, бактериален патоген, който най-често се свързва с инфекциозния пододерматит (копитен гнилец) при овцете.

Tulathromycin притежава *in vitro* активност срещу *Moraxella bovis*, бактериален патоген, най-често свързан с инфекциозния кератоконюнктивит при говедата (IBK).

Институтът за клинични и лабораторни стандарти CLSI е определил клинични граници satulathromycin срещу *M. haemolytica, P. multocida* и *H. somni* от говежди респираторен произход и *P.multocida* и *B. bronchiseptica* от свински респираторен произход, като ≤ 16 µg/ml чувствителни и устойчиви ≥ 64 µg /ml. За *A. pleuropneumoniae* от свински респираторен произход границата на чувствителност е определена на ≤ 64 µg/ml. CLSI също така публикува

клинични граници за tulathromycin въз основа на дисково-дифузионен метод (документ CLSI VET08, 4-то издание, 2018 г.). Няма налични клинични граници за *H. parasuis*. Нито EUCAST, нито CLSI са разработили стандартни методи за тестване на антибактериални агенти срещу ветеринарни видове *Mycoplasma* и следователно не са определени критерии за тълкуване.

Резистентност към макролидите може да се развие при мутации на гените, кодиращи рибозомната РНК (рРНК) или някои рибозомни протеини; чрез ензимна модификация (метилация) на участък 23S рРНК, обикновено пораждаща повишаване на кръстосаната резистентност към ликозамидите и стрептограмините от група Б (MLS_B резистентност); чрез ензимна инактивация или чрез ефлукс на макролидите. MLSB резистентността може да бъде придобита или предизвикана. Резистентността може да бъде кодирана в хромозомите или плазмидите и може да бъде предавана, когато се асоциира с транспозони, плазмиди, интегративни и конюгативни елементи. Освен това геномната пластичност на Mycoplasma се усилва от хоризонталния трансфер на големи хромозомни фрагменти.

В допълнение към неговите антимикробни свойства, tulathromycin показва и имуномодулиращи и противовъзпалителни свойства при експериментални проучвания. При говежди и свински полиморфоядрени клетки (PMN; неутрофили), tulathromycin стимулира апоптозата (програмирана клетъчна смърт) и отстраняването на мъртвите клетки от макрофагите. Той намалява производството на проинфламаторните медиатори левкотриени B4 и CXCL-8 и стимулира производството на противовъзпалителен и про-ресолвинг липид липоксин A4.

5.2 Фармакокинетични особености

При говедата фармакокинетичният профил на tulathromycin при подкожно прилагане на единична доза от 2,5 mg на kg т.м. се характеризира с бързо и екстензивно резорбиране, последвано от бързо разпространение и бавна елиминация. Максималната концентрация (C_{max}) в плазмата е приблизително 0,5 µg/ml; тази стойност се постига около 30 минути след прилагане на дозата (T_{max}). Нивата на концентрация на tulathromycin в белодробните хомогенати са значително по-високи от тези в плазмата. Има безспорни доказателства за значителна концентрация на tulathromycin в неутрофилите и алвеоларните макрофаги. Въпреки това *in vivo* концентрацията на tulathromycin в мястото на инфекцията в белите дробове не е известна. Пиковите концентрации са последвани от бавно намаляване на въздействието върху организма с явен полуживот на елиминиране ($t_{1/2}$) от 90 часа в плазмата. Процентът на свързване с плазмените протеини е нисък, приблизително 40%. Нивото на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}), определено след интравенозно приложение е 11 L/kg. Бионаличността на tulathromycin след подкожно прилагане при говеда е приблизително 90%.

При свине, фарамакокинетичният профил на tulathromycin при интрамускулно приложение на единична доза от 2,5 mg на kg т.м. също се характеризира с бързо и екстензивно резорбиране, последвано от бързо разпространение и бавна елиминация. Максималната концентрация (C_{max}) в плазмата е приблизително 0,6 µg/ml; тази стойност се постига около 30 минути след прилагане на дозата (T_{max}). Нивата на концентрация на tulathromycin в белодробните хомогенати са значително по-високи от тези в плазмата. Има безспорни доказателства за значителна концентрация на tulathromycin в неутрофилите и алвеоларните макрофаги. Въпреки това *in vivo* концентрацията на tulathromycin в мястото на инфекцията в белите дробове не е известна. Пиковите концентрации са последвани от бавно намаляване на въздействието върху организма с явен полуживот на елиминиране ($t_{1/2}$) от 91 часа в плазмата. Процентът на свързване с плазмените протеини е нисък, приблизително 40%. Нивото на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}), определено след интравенозно приложение е 13,2 L/kg. Бионаличността на tulathromycin след интрамускулно приложение при свине е приблизително 88%.

При овце фармакокинетичният профил на tulathromycin при интрамускулно прилагане на единична доза от 2,5 mg на kg т.м., достига максимална плазмена концентрация (C_{max}) от 1,19 µg/ml за приблизително 15 минути (T_{max}) след приложение и има полуживот на елиминиране ($t_{1/2}$) 69,7 часа. Степента на свързване с плазмените протеини е приблизително 60-75%. Нивото

на разпространение в стационарно състояние (V_{ss}), определено след интравенозно приложение е 31,7 L/kg. Бионаличността на tulathromycin след интрамускулно приложение при овце е 100%.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на ексципиентите

Monothioglycerol
Propylene glycol
Citric acid
Hydrochloric acid (за корекция на pH)
Sodium hydroxide (за корекция на pH)
Water for injections

6.2 Основни несъвместимости

При липса на данни за съвместимост, този ветеринарномедицински продукт не трябва да бъде смесван с други ветеринарномедицински продукти.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 2 години.
Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: 28 дни.

6.4. Специални условия за съхранение на продукта

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

6.5 Вид и състав на първичната опаковка

Флакони от прозрачно стъкло (тип II Ph. Eur.), затворени с бромобутилова гумена запушалка и запечатани с алуминиева капачка.

Размери на опаковката:
Картонена кутия, съдържаща 1 флакон от 20 ml.
Картонена кутия, съдържаща 1 флакон от 50 ml.
Картонена кутия, съдържаща 1 флакон от 100 ml.
Картонена кутия, съдържаща 1 флакон от 250 ml.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

LIVISTO Int'l, S.L.
Av. Universitat Autònoma, 29
08290 Cerdanyola del Vallès
(Barcelona), Spain

8. НОМЕР НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

№ 0022-3013

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото издаване на лиценз за употреба: 09/09/2020.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

07/2021

ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА

Не е приложимо.