

12.07.2021

**Тулоксін розчин для ін'єкцій 100 мг(мг)/мл(мл)**  
**(розчин для ін'єкцій)**  
листівка-вкладка

**Опис**

Прозорий, безбарвний, жовтий або коричневий розчин.

**Склад**

1 мл препарату містить діючу речовину:

тулатроміцин - 100 мг.

Допоміжні речовини: пропіленгліколь, моногіцерин, кислота лимонна, кислота соляна, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Фармакологічні властивості**

АТС vet класифікаційний код QJ01- антибактеріальні ветеринарні препарати для системного застосування. QJ01FA94 - Тулатроміцин.

Тулатроміцин - напівсинтетичний антибіотик з групи макролідів. Він відрізняється від багатьох інших макролідів своєю пролонгованою дією завдяки трьом аміногрупам і тому його віднесено до хімічного підкласу - тріамлід.

Макроліди – це антибіотики з бактеріостатичною дією, які інгібують біосинтез білків завдяки селективному зв'язуванню з бактеріальними рибосомальними РНК та стимулюванню дисоціації пептидил-тРНК від рибосоми в процесі транслокації.

Тулатроміцин проявляє активність *in vitro* проти *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*, *Bordetella bronchiseptica* – бактеріальних збудників, які найчастіше спричиняють респіраторні захворювання у великої рогатої худоби та свиней. Підвищені значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) були виявлені у деяких ізолятах *Histophilus somni* та *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Продемонстрована активність *in vitro* проти *Dichelobacter nodosus (vir)* - бактеріального збудника, який найчастіше спричиняє інфекційний пододерматит у овець. Тулатроміцин також активний *in vitro* проти *Moraxella bovis*, бактеріального збудника, який найчастіше спричиняє інфекційний кератокон'юнктивіт у великої рогатої худоби.

Резистентність до макролідів може розвиватися шляхом мутацій у генах, що кодують рибосомальну РНК (rРНК) або деякі рибосомальні білки, шляхом ферментативної модифікації (метилування) цільової ділянки 23S rРНК, як правило, спричиняючи перехресну резистентність з лінкозамидами та стрептограмінами групи В (MLS<sub>B</sub> резистентність). Також шляхом ферментної інактивації або шляхом макролідного ефлюксу. MLS<sub>B</sub> резистентність може бути конститутивною або індукційною. Резистентність може бути хромосомною або кодована плазмідною і може передаватися, якщо вона пов'язана з транспозонами або плазмідами.

Окрім антимікробного ефекту, в експериментальних дослідженнях, тулатроміцин демонструє імуномодулюючу та протизапальну дію. Тулатроміцин сприяє апоптозу (запрограмована загибель клітин) та очищенню апоптотичних клітин макрофагами як у клітинах великої рогатої худоби, так і в свинячих поліморфноядерних клітинах (нейтрофілах). Це знижує продукування медіаторів запалення, лейкотрієну В4 та CXCL-8 і викликає продукування протизапального ліпідного ліпоксину А4.

У великої рогатої худоби фармакокінетичний профіль тулатроміцину при введенні однократної дози 2,5 мг/кг маси тіла підшкірно, характеризується швидким та екстенсивним всмоктуванням з подальшим широким розподілом та повільним виведенням. Максимальна концентрація (C<sub>max</sub>) у плазмі крові становить приблизно 0,5 мкг/мл і досягається приблизно через 30 хвилин після введення дози (T<sub>max</sub>). Концентрації тулатроміцину в легеновому гомогенаті були значно вищими, ніж у плазмі. Існують дані про значне накопичення тулатроміцину в нейтрофілах та альвеолярних макрофагах. Однак, концентрація тулатроміцину *in vivo* в місці інфікування легень невідома. Пікові концентрації тулатроміцину супроводжувалися повільним зниженням системної експозиції з періодом напіввиведення у плазмі (t<sub>1/2</sub>) 90 годин. Зв'язування з білками плазми крові

12.07.2021

близько 40 %. Обсяг розподілу в стаціонарному стані після внутрішньовенного введення становить 11 л/кг. Біодоступність тулатроміцину після підшкірного введення свиням становить близько 90 %.

У свиней фармакокінетичний профіль тулатроміцину при введенні одноразової дози 2,5 мг/кг маси тіла внутрішньом'язово також характеризується швидким та екстенсивним всмоктуванням з подальшим широким розподілом та повільним виведенням. Максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) у плазмі крові становила приблизно 0,6 мкг/мл через 30 хвилин після введення дози ( $T_{max}$ ). Концентрації тулатроміцину в легеневому гомогенаті є значно вищими, ніж у плазмі. Існують дані про значне накопичення тулатроміцину в нейтрофілах та альвеолярних макрофагах. Однак, концентрація тулатроміцину *in vivo* в місці інфікування легень не відома. Пікові концентрації супроводжувалися повільним зниженням системної експозиції з середнім періодом напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) близько 91 години у плазмі. Зв'язування з білками плазми крові було низьким, близько 40 %. Обсяг розподілу в стаціонарному стані ( $V_{ss}$ ), визначений після внутрішньовенного введення, становив 13,2 л/кг. Біодоступність тулатроміцину після внутрішньом'язового введення свиням становить близько 88 %.

Після внутрішньом'язового введення препарату вівцям у одноразовій дозі 2,5 мг/кг маси тіла максимальна концентрація тулатроміцину у плазмі крові ( $C_{max}$ ) 1,19 мкг/мл досягається приблизно за 15 хвилин ( $T_{max}$ ), а період напіввиведення становить ( $t_{1/2}$ ) 69,7 годин. Зв'язування з білками плазми крові становить близько 60-75 %. Після внутрішньовенного введення об'єм розподілу в стаціонарному стані становить 31,7 л/кг. Біодоступність тулатроміцину після внутрішньом'язового введення вівцям становить 100 %.

### **Застосування**

Велика рогата худоба: метафілактика та лікування тварин при захворюваннях органів дихання, що спричинені мікроорганізмами (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* та *Mycoplasma bovis*), чутливими до тулатроміцину. Наявність захворювання в стаді слід встановити до проведення метафілактичного лікування. Лікування тварин, хворих на кератокон'юнктивіт, спричиненого *Moraxella bovis*, чутливими до тулатроміцину.

Свині: метафілактика та лікування тварин при захворюваннях органів дихання, що спричинені мікроорганізмами (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* та *Bordetella bronchiseptica*), чутливими до тулатроміцину. Перед метафілактичним лікуванням слід підтвердити наявність захворювання у стаді. Препарат слід застосовувати якщо у свиней протягом 2–3 діб очікується розвинення захворювання.

Вівці, кози: лікування тварин хворих на ранні стадії інфекційного пододерматиту (копитна гниль), спричиненого бактерією *Dichelobacter nodosus*, чутливою до тулатроміцину.

### **Дозування**

Велика рогата худоба: підшкірно у дозі 2,5 мг тулатроміцину на 1 кг маси тіла тварини (1 мл препарату на 40 кг маси тіла). При лікуванні тварин з масою тіла понад 300 кг неорбхідно розділити дозу так, щоб в одну ділянку вводити не більше 7,5 мл препарату.

Свині: внутрішньом'язово у ділянці шиї у дозі 2,5 мг тулатроміцину на 1 кг маси тіла тварини (1 мл препарату на 40 кг маси тіла). Для лікування свиней понад 80 кг рекомендують розділити дозу так, щоб на одній ділянці вводилось не більше 2 мл.

При будь-яких захворюваннях органів дихання рекомендується лікувати тварин на ранніх стадіях захворювання та оцінювати реакцію на лікування протягом 48 годин після ін'єкції. Якщо клінічні ознаки респіраторних захворювань не зникають або посилюються, або виникає рецидив, то лікування слід змінити, застосувавши інший антибіотик, і продовжувати, поки клінічні ознаки захворювання не зникнуть.

Вівці: внутрішньом'язово у ділянці шиї у дозі 2,5 мг тулатроміцину на 1 кг маси тіла тварини (1 мл препарату на 40 кг маси тіла).

Для забезпечення правильного дозування необхідно точно визначити масу тіла тварини, щоб уникнути передозування або введення меншої дози. Для багаторазового введення рекомендується застосування багатодозового ін'єктора з аспіруючою голкою, щоб уникнути багаторазового проколювання пробки на флаконі.

### **Протипоказання**

12.07.2021

Не застосовувати при підвищеної чутливості до макролідних антибіотиків або до будь-якої з допоміжних речовин.

Не застосовувати одночасно з іншими макролідами або лінкозамидами.

Не застосовувати лактуючим коровам, молоко яких призначене для споживання в їжу людям.

Не застосовувати тільки коровам за 2 місяці до отелу, якщо від них планують отримувати молоко для споживання людьми.

### **Застереження**

#### *Побічна дія*

Підшкірне введення тулатроміцину великій рогатій худобі часто викликає тимчасові больові реакції та місцеві набряки в місці введення тривалістю до 30 діб. Після внутрішньом'язового введення таких реакцій у свиней та овець не спостерігається.

Досить поширеними є патоморфологічні реакції в місці ін'єкції (включаючи тимчасовий застій крові, набряки, фіброз та крововиливи) протягом 30 діб після застосування препарату у великої рогатої худоби та свиней.

Після внутрішньом'язової ін'єкції у овець можуть виникати тимчасові ознаки дискомфорту (тремтіння голови, зуд у місці ін'єкції). Ці симптоми проходять протягом декількох хвилин.

#### *Особливі застереження при використанні*

Використання даного засобу має ґрунтуватися на результатах тесту щодо чутливості збудника до діючої речовини препарату.

Якщо це неможливо, терапія повинна базуватися на локальному (регіональному, фермерському) рівні епідеміологічної інформації про чутливість цільових бактерій.

При використанні ветеринарного препарату слід приймати до уваги офіційну, національну та регіональну інформацію щодо застосування антибактеріальних засобів.

Використання препарату не за інструкціями, наведеними у листівці-вкладці та короткій характеристиці препарату, може збільшити поширеність бактерій, стійких до тулатроміцину, та знизити ефективність лікування іншими макролідами, завдяки можливій перехресній резистентності.

#### *Використання під час вагітності, лактації, несучості*

Лабораторні дослідження на щурах та кролях не виявили доказів тератогенності, а також токсичності для вагітних тварин або для плода. Безпека препарату під час вагітності та лактації тварин не встановлена.

Використання препарату у період вагітності чи лактації повинно базуватись на оцінці користі/ризиків відповідальним лікарем ветеринарної медицини в кожному конкретному випадку.

#### *Взаємодія з іншими засобами та інші форми взаємодії*

Перехресна резистентність з іншими макролідами. Не слід застосовувати одночасно з іншими макролідами або лінкозамидами.

#### *Передозування (симптоми, невідкладні заходи, антидоти)*

У великої рогатої худоби при дозуванні в 3, 5 або 10 разів більше рекомендованої дози спостерігають такі тимчасові симптоми як дискомфорт у місці введення, занепокоєння, похитування головою, забивання землі та зниження споживання корму. У великої рогатої худоби, яка отримувала дозу в 5-6 разів більше рекомендованої, спостерігається помірна дистрофія міокарда.

У молодих свиней масою тіла приблизно 10 кг, яким застосовували дозу в 3-5 разів вище терапевтичної, спостерігається надмірна вокалізація та нервовість пов'язані з дискомфортом у місці введення. При введенні препарату у задні ноги спостерігається кульгавість.

У ягнят (віком приблизно 6 тижнів) при застосуванні препарату у дозі, що перевищує рекомендовану в 3 – 5 разів, спостерігаються тимчасові ознаки такі як ходіння задом наперед, трясіння голови, розтирання місця ін'єкції, лежання та вставання, мекання.

#### *Спеціальні застереження*

**12.07.2021**

Вівці: підвищена вологість у навколишньому середовищі та неналежні санітарні умови тримання тварин у господарстві можуть знижувати ефективність антибактеріального лікування пододерматиту.

Лікування антибіотиками доброякісного пододерматиту вважається недоцільним. Тулатроміцин має обмежену ефективність на вівцях із вираженими клінічними ознаками пододерматиту або його хронічною формою. Препарат застосовують на ранній стадії захворювання.

*Період виведення (каренція)*

Забій тварин на м'ясо дозволяють через 22 доби (велика рогата худоба), 13 діб (свині) та 16 діб (вівці) після останнього застосування препарату. Отримане, до зазначеного терміну, м'ясо утилізують або згодують непродуктивним тваринам, залежно від висновку лікаря ветеринарної медицини.

Препарат не застосовувати тваринам, молоко яких призначено для вживання людиною.

Не застосовувати вагітним тваринам, молоко яких буде призначене для вживання людиною, за 2 місяці до очікуваних родів.

**Форма випуску**

Флакони з прозорого скла типу I, закриті гумовими пробками з ламінованої хлоробутилової/бутилової плівки типу I та алюмінієвими ковпачками із пластиковими відривними/фліп-оф кришками об'ємом 50 мл, 100 мл або 250 мл. Один флакон в індивідуальній картонній коробці.

**Зберігання**

Сухе, темне, недоступне для дітей місце за температури від 0 до 25 °С.

Термін придатності - 3 роки.

Після першого відбору з флакона препарат необхідно використати протягом 28 діб за умови зберігання у темному місці за температури від 0 до 25 °С.

**Для застосування у ветеринарній медицині!**

**Власник реєстраційного посвідчення**

КРКА, д.д., Ново место  
Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место,  
Словенія

KRKA, d.d., Novo mesto (Slovenia)  
Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto

**Виробник готового продукту**

КРКА, д.д., Ново место  
Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место,  
Словенія

KRKA, d.d., Novo mesto (Slovenia)  
Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto