Додаток 1

до реєстраційного посвідчення

**Коротка характеристика препарату**

1. **Назва**

Туллавіс 100

**2. Склад**

1 мл препарату містить діючу речовину:

тулатромiцин - 100 мг.

Допоміжні речовини: монотiоглiцерол, пропiленглiколь, кислота лимона, кислота хлористоводнева, натрiю гiдроксид, вода для iн'єкцiй.

**3. Фармацевтична форма**

Розчин для ін'єкцій.

**4. Фармакологічні властивості**

***АТС vet класифікаційний код QJ01 – антибактеріальні ветеринарні препарати для системного застосування, макроліди.*** ***QJ01FA94 – Тулатроміцин.***

Тулатроміцин – напівсинтетичний протимікробний засіб з групи макролідів. Він відрізняється від багатьох інших макролідів тим, що має тривалу дію, яка частково зумовлена трьома аміногрупами; тому його віднесли до хімічного підкласу триамілідів. Макроліди є антибіотиками бактеріостатичної дії, що пригнічують біосинтез мікробного білку завдяки своєму селективному зв’язуванню з бактеріальною рибосомальною РНК. Вони викликають дисоціацію пептидил-тРНК від рибосоми під час процесу транслокації.

Тулатроміцин проявляє активність *in vitro* проти: *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* і *Mycoplasma bovis*, а також *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* і *Bordetella bronchiseptica*, тих збудників, які найчастіше викликають респіраторні захворювання у великої рогатої худоби та свиней. Виявлено підвищення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) тулатроміцину для деяких ізолятах *Histophilus somni* та *Actinobacillus pleuropneumoniae.* Була встановлена активність тулатроміцину *in vitro* проти *Dichelobacter nodosus (vir)*, збудника, який найчастіше асоціюється з інфекційним пододерматитом у овець. Тулатроміцин також проявляє активність *in vitro* щодо *Moraxella bovis*, збудника, який найчастіше викликає інфекційний кератокон'юнктивіт у великої рогатої худоби.

Встановлено клінічні граничні значення МІК тулатроміцину для *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida* та *Histophilus somni* , виділених з органів дихання від великої рогатої худоби, та *Pasteurella multocida* та *Bordetella bronchiseptica,* виділених з органів дихання від свиней, як ≤16 мкг/мл - чутливі, та до ≥64 мкг/мл - резистентні. Для *A. pleuropneumoniae,* виділених з органів дихання свиней, МІК тулатроміцину для чутливих штамів встановлена на рівні ≤64 мкг/мл.

Окрім антимікробних властивостей, тулатроміцин демонструє імуномодулюючу та протизапальну дії в експериментальних дослідженнях. Як у великої рогатої худоби, так і в свиней, тулатроміцин сприяє апоптозу (програмованій загибелі клітин) поліморфно-ядерних клітин (PMN; нейтрофіли) і очищенню апоптотичних клітин макрофагами. Він знижує вироблення прозапальних медіаторів лейкотрієну В4 та CXCL-8 та індукує вироблення протизапального та пророзчинного ліпідного ліпоксину А4.

У великої рогатої худоби фармакокінетика тулатроміцину при одноразовому підшкірному введенні в дозі 2,5 мг/кг маси тіла характеризується швидкою та інтенсивною абсорбцією з подальшим високим розподілом і повільним виведенням. Максимальна концентрація тулатроміцину (Cmax) у плазмі крові становила приблизно 0,5 мкг/мл; така концентрація досягалась приблизно через 30 хвилин після введення дози (Tmax). Концентрація тулатроміцину в гомогенаті легень була значно вищою, ніж у плазмі крові. Існують переконливі докази значного накопичення тулатроміцину в нейтрофілах і альвеолярних макрофагах. Однак концентрація тулатроміцину *in vivo* в місці інфікування легенів невідома. Пікові концентрації супроводжувалися повільним зниженням системної

Продовження додатку 1

 до реєстраційного посвідчення

експозиції з очевидним періодом напіввиведення (t1/2) з плазми 90 годин. Зв’язування тулатроміцину з білками плазми було низьким, приблизно 40%. Об’єм розподілу в рівноважному стані (Vss), визначений після внутрішньовенного введення, становив 11 л/кг. Біодоступність тулатроміцину після підшкірного введення великій рогатій худобі становила приблизно 90 %.

У свиней фармакокінетика тулатроміцину при одноразовому внутрішньом’язовому введенні у дозі 2,5 мг/кг маси тіла також характеризується швидкою та інтенсивною абсорбцією з наступним високим розподілом і повільним виведенням. Максимальна концентрація тулатроміцину (Cmax) у плазмі крові становила приблизно 0,6 мкг/мл та досягалась приблизно через 30 хвилин після введення дози (Tmax). Концентрація тулатроміцину в гомогенаті легень є значно вищою, ніж у плазмі. Існують переконливі докази значного накопичення тулатроміцину в нейтрофілах і альвеолярних макрофагах. Концентрація тулатроміцину *in vivo* в місці інфікування легенів невідома. Пікові концентрації супроводжувалися повільним зниженням системної експозиції з очевидним періодом напіввиведення (t1/2) з плазми приблизно 91 годину. Зв’язування тулатроміцину з білками плазми становить приблизно 40 %. Об’єм розподілу в рівноважному стані (Vss), визначений після внутрішньовенного введення, становив 13,2 л/кг. Біодоступність тулатроміцину після внутрішньом’язового введення свиням становила приблизно 88%.

У овець тулатроміцин при одноразовому внутрішньом’язовому введенні у дозі 2,5 мг/кг маси тіла досягав максимальної концентрації (Cmax) в плазмі 1,19 мкг/мл приблизно через 15 хвилин (Tmax). Період напіввиведення (t1/2) тулатроміцину становив 69,7 години. Зв’язування з білками плазми становило приблизно 60–75 %. Після внутрішньовенного введення тулатроміцину об’єм розподілу в рівноважному стані (Vss) становив 31,7 л/кг. Біодоступність тулатроміцину після внутрішньом'язового введення вівцям становила 100%.

**5.** **Клінічні особливості**

**5.1** **Вид тварин**

Велика рогата худоба, свині та вівці.

 **5.2 Показання до застосування**

 Велика рогата худоба: метафілактика та лікування тварин при захворюваннях органів дихання (Bovine respiratory disease, BRD), що спричинені *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* та *Mycoplasma bovis*, чутливими до тулатроміцину. Лікування тварин, хворих на інфекційний кератокон’юнктивіт, що спричинений *Moraxella bovis*, чутливим до тулатроміцину. При застосуванні препарату для метафілактики перед його використанням необхідно встановити наявність захворювання в групі тварин.

Свині: метафілактика та лікування тварин при захворюваннях органів дихання, що спричинені *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* та *Bordetella bronchiseptica*, чутливими до тулатроміцину. При метафілактиці препарат потрібно починати застосовувати, коли передбачається, що у свиней проявляться клінічні ознаки хвороби упродовж 2 – 3 діб.

 Вівці: лікування тварин при ранніх стадіях інфекційного пододерматиту (копитна гниль), що спричинений вірулентним *Dichelobacter nodosus*, який чутливий до тулатроміцину.

**5.3 Протипоказання**

Підвищена чутливість до тулатроміцину або інших макролідів або до будь-якої з допоміжних речовин.

Не застосовувати препарат одночасно з іншими макролідами та лінкозамідами.

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

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

**5.4 Побічна дія**

 Підшкірне введення препарату великій рогатій худобі часто викликає тимчасові больові реакції та локальні набряки в місці ін’єкції, що можуть зберігатися до 30 днів. У свиней та овець після внутрішньом’язової ін’єкції таких реакцій не спостерігалося.

Продовження додатку 1

 до реєстраційного посвідчення

Патоморфологічні реакції в місці ін’єкції (включно із зворотними змінами, такі як застій, набряк, фіброз і кровотеча) часто спостерігають впродовж 30 діб після ін’єкції у великої рогатої худоби і свиней.

 У овець після внутрішньом’язової ін’єкції дуже часто спостерігаються тимчасові ознаки дискомфорту (похитування головою, тертя місця ін’єкції, рух задки). Ці ознаки зникають протягом кількох хвилин.

**5.5 Особливі застереження при використанні**

 Застосування препарату має бути основане на результатах дослідження антимікробної чутливості бактерій виділених від хворої тварини. Якщо це неможливо, терапія повинна базуватись на місцевій епізоотичній інформації про антимікробній чутливості бактерій-мішеней.

Необхідно брати до уваги офіційну, національну та регіональну правила застосування протимікробний лікарських засобів перед використанням препарату.

Використання препарату з відхиленнями щодо застосування згідно короткої характеристики препарату може збільшити поширеність бактерій стійких до тулатроміцину, і цим знизити ефективність лікування іншими макролідами, лінкозамідами або стрептоміцинами групи Б, через потенціал перехресної резистентності.

Ефективність антимікробної обробки копит тварин, хворих на інфекційний пододерматит, може бути знижена такими факторами, як вологість навколишнього середовища, тому лікування слід проводити у сухих приміщеннях або пасовищах.

**5.6 Використання під час вагітності, лактації або несучості**

 Лабораторні дослідження на щурах та кролях не виявили жодного тератогенного та фетотоксичного ефектів. Нешкідливість застосування ветеринарного лікарського засобу під час вагітності та лактації не встановлена.

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

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

 При застосуванні з іншими макролідами та лінкозамідами можливий розвиток перехресної резистентності.

**5.8 Дози і способи введення тваринам різного віку**

Велика рогата худоба: підшкірно у дозі 2,5 мг тулатроміцину на 1 кг маси тіла (1 мл препарату на 40 кг маси тіла) одноразово. При лікуванні тварин масою більше 300 кг дозу ділять так, щоб в одне місце вводити не більше 7,5 мл препарату.

Свині: внутрішньом’язово у ділянці шиї у дозі 2,5 мг тулатроміцину на 1 кг маси тіла (1 мл препарату на 40 кг маси тіла) одноразово. При лікуванні тварин масою більше 80 кг дозу ділять так, щоб в одне місце вводити не більше 2 мл препарату. 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 зберігаються або посилюються, або якщо виникає рецидив, лікування слід змінити, застосовуючи інший антибіотик, і продовжувати до зникнення клінічних ознак.

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

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. Кришку можна безпечно проколоти до 100 разів.

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

 У великої рогатої худоби введення доз, що в 3, 5 чи 10 разів перевищують рекомендовану, спостерігають тимчасові ознаки дискомфорту в місці ін’єкції, неспокій, трусіння голови, биття кінцівками, зниження апетиту. У тварин, які одержували дозу у 5-6 разів більшу за рекомендовану спостерігали міокардіальну дегенерацію легкого ступеню.

 Продовження додатку 1

 до реєстраційного посвідчення

У молодих свиней, масою приблизно 10 кг, при введенні у 3-5 разів перевищеної терапевтичної дози, спостерігали тимчасові ознаки дискомфорту в місці ін’єкції, а також надмірну вокалізацію та неспокій. При введенні надмірних доз у задні кінцівки у тварин спостерігали кульгавість.

 У ягнят (приблизно 6 тижневого віку) при введенні дози, у 3-5 разів більшої за рекомендовану, спостерігали тимчасові ознаки дискомфорту в місці ін’єкції, ходьбу назад, хитання головою, тертя в місці ін’єкції, лягання і вставання, вокалізація.

 **5.10 Спеціальні застереження**

 Рекомендовано починати лікування на ранніх стадіях захворювання та визначати ефективність через 48 годин після введення препарату. Якщо клінічні ознаки не зникли чи посилились, або виник рецидив, лікування має бути змінене (застосовують інший антибіотик доки не зникнуть клінічні ознаки).

 **5.11 Періоди виведення (каренції)**

 Велика рогата худоба (м'ясо та субпродукти): 22 доби.

 Свині (м'ясо та субпродукти): 13 діб.

 Вівці (м'ясо та субпродукти): 16 діб.

Отримане, до зазначеного терміну, м'ясо утилізують або згодовують непродуктивним тваринам, залежно від висновку лікаря ветеринарної медицини.

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

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

 **5.12. Спеціальні застереження для осіб і обслуговуючого персоналу, котрі вводять засіб захисту тваринам**

При потраплянні в очі тулатроміцин викликає подразнення, тому їх необхідно негайно промити проточною водою.

При контакті тулатроміцину зі шкірою може виникати підвищена чутливість, тому її необхідно негайно вимити водою з милом.

Після роботи з препаратом необхідно мити руки.

При випадковому введенні людині, негайно звернутися за консультацією до лікаря, надавши йому листівку-вкладку для ознайомлення.

 **6. Фармацевтичні особливості**

**6.1 Форми несумісності**

 За відсутності досліджень сумісності, цей ветеринарний лікарський засіб не змішувати з іншими ветеринарними лікарськими засобами.

**6.2 Термін придатності**

2 роки.

Термін придатності після першого відкриття первинної упаковки: 28 діб.

**6.3 Особливі заходи зберігання**

Сухе темне, недоступне для дітей місце за температури від 5 до 25 ºC

**6.4 Природа та склад контейнера первинного пакування**

 Флакон із прозорого скла (Тип II Ph. Eur.), закритий пробкою з бромбутилової гуми та алюмінієвим ковпачком. Флакони по 20, 50, 100 і 250 мл.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

**6.5 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації невикористаного ветеринарного**

**препарату або відходи, отримані в результаті використання таких продуктів**

Порожню упаковку та залишки невикористаного препарату потрібно утилізувати згідно з вимогами чинного законодавства.

**7. Власник реєстраційного посвідчення**

|  |  |
| --- | --- |
| ЛІВІСТО Інт’л, С.Л.Aвда. Універсітат Аутонома, 2908290 Серднйола дел Валлес(Барселона) Іспанія | LIVISTO Int’l, S.L.Av. Universitat Autònoma, 2908290 Cerdanyola del Vallès(Barcelona) Spain |

**8.** **Назва та місцезнаходження виробника готового продукту**

|  |  |
| --- | --- |
| Індустріал Ветерінаріа, С.А. Есмеральда, 19 08950 Есплугес де Льобрегат (Барселона) Іспанія | Industrial Veterinaria, S. A.Esmeralda, 19 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)Spain |
| аніМедіка Херстелунгс ГмбХlм Шудфелд, 9,48308 Сенден-БусенселНімеччина | aniMedica Herstellungs GmbHlm Sudfeld, 9,48308 Senden-Bösensell Germany |
|  |  |