

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Tulissin® 100 mg/ml ad us. vet., soluzione iniettabile per bovini e suini

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo:

1 ml di soluzione iniettabile contiene 100 mg di Tulathromycinum

Eccipiente:

Monothioglycerolum 5 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione trasparente, da incolore a leggermente colorata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Bovini e suini.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Bovini

Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del bovino associata a *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* sensibili alla tulatromicina.

Inoltre, il trattamento con la tulatromicina nella polmonite dei vitelli con dimostrato coinvolgimento di *Mycoplasma bovis*, riduce i sintomi clinici. Tuttavia, studi clinici hanno dimostrato che l'agente patogeno non viene eliminato dalle mandrie nelle quali gli animali sono stati trattati. Prima dell'applicazione del medicamento bisogna diagnosticare la malattia all'interno della mandria.

Per il trattamento della cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK) associata a *Moraxella bovis*.

Suini

Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* sensibili alla tulatromicina. Prima dell'applicazione del medicamento bisogna diagnosticare la malattia all'interno della mandria.

Tulissin 100 mg/ml ad us. vet. dovrebbe essere utilizzato solo se si prevede che i suini *clanicamente ancora sani*, si ammaleranno nei due o tre giorni successivi.

4.3 Controindicazioni

Non usare in caso di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o a uno qualsiasi degli altri ingredienti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Subentrano resistenze incrociate con altri macrolidi. Non somministrare contemporaneamente ad altri medicinali antibiotici con meccanismo di azione analoga ai macrolidi e lincosamidi.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

L'uso del prodotto dovrebbe essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale.

Nel caso non sia possibile, la terapia dovrebbe fondarsi sulle informazioni epidemiologiche inerenti alla sensibilità locale (a livello regionale o dell'azienda) verso i batteri bersaglio. Si tratta di rispettare le linee guida ufficiali, nazionali e regionali riguardo all'utilizzo degli antibiotici.

L'utilizzo del medicamento in maniera divergente dalle istruzioni delle informazioni specialistiche, può portare a un aumento della prevalenza di resistenze batteriche verso la tulatromicina e attraverso possibili reazioni incrociate, ad una riduzione dell'efficacia dei trattamenti mediante altri macrolidi, lincosamidi e streptogramine del gruppo B. In caso di ipersensibilità bisogna immediatamente iniziare con una terapia adeguata.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

La tulatromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente. La tulatromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la cute, che si manifesta ad es. come rossore cutaneo (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone. Lavarsi le mani dopo l'uso. In caso di autosomministrazione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

In caso di reazione d'ipersensibilità in caso di esposizione accidentale (riconoscibile da ad es. prurito, difficoltà respiratorie, orticaria, rigonfiamento del muso, nausea, vomito) bisogna intraprendere un trattamento adatto. Cercate immediatamente un medico e mostrategli il foglietto illustrativo o l'etichetta del prodotto.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

La somministrazione sottocutanea di Tulissin 100 mg/ml ad us. vet. nel bovino causa molto comunemente reazioni dolorose transitorie e gonfiori locali al punto di inoculo. Tali reazioni non sono state osservate nel suino e nell'ovino dopo somministrazione intramuscolare. Reazioni patomorfologiche a livello del punto di inoculazione sono riscontrabili nei 30 giorni dopo la somministrazione nei bovini e suini. Se si notano altri effetti collaterali, informare il veterinario.

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Studi di laboratorio sul ratto e sul coniglio non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici. La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata comprovata per bovini e suini. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Non conosciute.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Bovini (terapia e metafilassi)

2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (pari a 1 ml/40 kg di peso vivo).

Per iniezione sottocutanea singola. Per il trattamento di bovini di oltre 300 kg di peso vivo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 7,5 ml in un punto di inoculo.

Suini (terapia e metafilassi)

2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (pari a 1 ml/40 kg di peso vivo).

Per una singola iniezione intramuscolare nel collo (base dell'orecchio).

Per il trattamento di suini di oltre 100 kg di peso vivo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 2,5 ml in un punto di inoculo.

Note per la corretta applicazione

Si raccomanda di trattare gli animali nella fase iniziale della malattia e di controllarne il successo dopo 48 ore. Se i segni della malattia respiratoria persistono, peggiorano o hanno una ricaduta, è necessario modificare la terapia con altri antibiotici fino a quando la malattia non sarà guarita.

Per assicurare un dosaggio corretto il peso corporeo dovrebbe essere determinato il più accuratamente possibile per evitare il sottodosaggio. Qualora sia necessario prelevare più volte il preparato dallo stesso flacone, si consiglia l'uso di siringhe multidose o con ago aspirante onde prevenire la perforazione eccessiva del tappo.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Nel bovino, al dosaggio di tre, cinque o dieci volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali irrequietezza, scuotimento della testa, movimenti ripetuti dei piedi sul terreno e transitoria inappetenza. Una leggera degenerazione miocardica è stata osservata nei bovini che hanno ricevuto una dose cinque o sei volte superiore alla dose raccomandata.

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. Se il punto di inoculo era localizzato nella zampa posteriore, è stata rilevata anche zoppia.

4.11 Tempo(i) di attesa

Bovini (tessuti commestibili): 22 giorni

Suini (tessuti commestibili): 13 giorni

Uso non autorizzato in animali in lattazione che producono latte per consumo umano.

Non usare in animali gravidi. Mucche gravide e giovenche destinati alla produzione di latte per consumo umano nei 2 mesi prima della data prevista per il parto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico, macrolidi.

Codice ATCvet: QJ01FA94.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza di tre gruppi aminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei “triamilidi”.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l’RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. I macrolidi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina è efficace *in vitro* contro *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus (Histophilus somni)* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae* e *Haemophilus parasuis* i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del bovino e del suino, rispettivamente.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che nel *Mycoplasma bovis* la concentrazione minima inibitoria (MIC) è alta ed è per lo più > 64 µg/ml.

E’ stato evidenziato un aumento dei valori della (MIC) per alcuni isolati di Histophilus somni e Actinobacillus pleuropneumoniae.

La tulatromicina possiede inoltre un’attività *in vitro* nei confronti di *Moraxella bovis*, il batterio patogeno più comunemente associato con la cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK).

Il CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ha stabilito la concentrazione minima di inibizione (MHK) come valore minimo per la tulatromicina contro *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* di origine respiratoria bovina e *P. multocida* und *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina come sensibile ≤ 16 µg/ml e resistente ≥ 64 µg/ml. Per *A. pleuropneumoniae* origine respiratoria suina il limite di sensibilità è definito con un valore ≤ 64 µg/ml. Il CLSI ha inoltre pubblicato i valori limite clinici che si basano su un metodo di diffusione in agar (CLSI-Dokument VET08, 4th ed, 2018).

Per *H. parasuis* non sono disponibili valori limite clinici. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per test relativi ad agenti antibatterici contro specie di micoplasmi rilevanti nella medicina veterinaria, quindi non si sono definiti criteri interpretativi a tal riguardo.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell’RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere intrinseca o inducibile.

La resistenza può essere determinata a livello dei cromosomi e localizzata sui plasmidi e può essere trasmessa via plasmidi così come elementi integrativi e coniugativi.

Inoltre la plasticità genomica dei micoplasmi viene rafforzata mediante trasmissione orizzontale o grossi frammenti cromosomali.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e anti-infiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofili) sia di bovini che di suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e anti-infiammatorio lipoxin A4.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Nel bovino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via sottocutanea in dose unica da 2,5 mg/kg di peso vivo è caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,5 µg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 90 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40 %. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 11 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione sottocutanea nel bovino è risultata circa del 90 %.

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica da 2,5 mg/kg di peso vivo è caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 µg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40 %. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2

l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell' 88 %.

5.3 Proprietà ambientali

Nessun dato disponibile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Monothioglycerolum

Propylenglyolum

Acidum citricum

Acidum hydrochloricum (per la regolazione del valore di pH)

Natrii hydroxidum (per la regolazione del valore di pH)

Aqua ad iniectabilia

6.2 Incompatibilità principali

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Contenitore: Flacone di vetro tipo I con tappo di clorobutile rivestito di fluoropolimero con ghiera in alluminio.

Confezione: Scatola di cartone contenente un flacone.

Tipologia dei flaconi: 20 ml, 50 ml, 100 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Virbac (Switzerland) AG, 8152 Opfikon

Domicilio: Postfach 353, 8152 Glattbrugg

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Swissmedic 67'441 001 20 ml

Swissmedic 67'441 002 50 ml

Swissmedic 67'441 003 100 ml

Categoria di dispensazione A: Dispensazione singola su prescrizione veterinaria

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14.07.2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09.12.2021

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non dispensare a fini di scorta.