

binding was low, approximately 40%. The volume of distribution at steady state (VSS) determined after intravenous administration was 13.2 l/kg. After intramuscular administration in pigs, the bioavailability of tulathromycin was approximately 88%.

In sheep, the pharmacokinetic profile of tulathromycin, when administered in a single intramuscular dose of 2.5 mg/kg body weight, achieved the maximum plasma concentration (C_{max}) of 1.19 µg/ml at approximately (T_{max}) 15 minutes after dosing and with an elimination half-life (t_{1/2}) of 69.7 hours. Plasma protein binding was approximately 60-75%. The volume of distribution at steady state (Vss) after intravenous administration was 31.7 l/kg. The bioavailability of tulathromycin after intramuscular administration in sheep was 100%.

Ketoprofen

After administration of the combination-at 3 mg of ketoprofen/kg of body weight - the pharmacokinetics of ketoprofen are governed by flip-flop kinetics. The mean C_{max} in plasma was 2 µg/ml, which was reached after 4 hours on average. The terminal half-life of ketoprofen is dominated by slow absorption and was estimated at 6.8 hours.

Furthermore, after subcutaneous injection of the combination tulathromycin-ketoprofen, there was a delay in absorption, with a lower maximum ketoprofen concentration and a longer elimination half-life, compared to the compound alone.

The ketoprofen in the combined product is a racemic mixture of two enantiomers, S (+) and R (-). In vitro models suggest that the S (+) enantiomer is 250 times more potent than the R (-) enantiomer. The reversal of R-ketoprofen in S-ketoprofen in bovines has been reported to be 31% after intravenous administration of R-ketoprofen.

Susceptible Agents

Mannheimia haemolytica, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis*; *Bacteroides melanogenicus*, *Bacteroides nodosus* and *Fusobacterium necrophorum*; *Leptospira borgpetersenii* var. *Hardjo*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoni*, *Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica*. *Dichelobacter nodosus*, *Moraxella bovis* among others.

Indications

Treatment and prevention of bacterial infections caused by microorganisms susceptible to tulathromycin, provided that an anti-inflammatory, antitoxic, analgesic and/or antipyretic action is required. Specific indications include:

- Cattle
Treatment and metaphylaxis (prevention) of bovine respiratory disease (BRD) associated with Mannheimia (Pasteurella) haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni (Haemophilus somnus), and Mycoplasma bovis. Treatment of infectious bovine keratoconjunctivitis associated with Moraxella bovis. Treatment of interdigital necrobacillosis associated with Bacteroides melanogenicus, Bacteroides nodosus and Fusobacterium necrophorum. For the treatment of Leptospira borgpetersenii var. hardjo.
- Pigs
Treatment and metaphylaxis (prevention) of swine respiratory diseases (SRD) associated with Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis and Bordetella bronchiseptica.
- Sheep, goats and South American camelids
Treatment and metaphylaxis (prevention) of respiratory diseases caused by susceptible germs. Treatment of early stages of infectious pododermatitis (pododermatitis, foot rot) associated with Dichelobacter nodosus or other susceptible germs.

Target Species

Formulation developed and tested for use in cattle, pigs, sheep, goats and camelids.

Routes of Administration and Dosage

Subcutaneous injection (cattle) and intramuscular (other species) at a rate of 2.5 mg of tulathromycin per kg of body weight (in practice 1 mL/40 kg of body weight) as a single dose.

Cattle: Divide the dose so that no more than 7.5 mL are injected per inoculation site.
Pigs: Divide the dose so that no more than 2 mL are injected per inoculation site.

Response to treatment should be assessed 48 hours after injection. If disease manifestations persist or increase, or if recurrence occurs, change treatment.

Contraindications

- Do not use in cases of hypersensitivity to macrolide antibiotics or any of the excipients.
- Do not use simultaneously with other macrolides or lincosamides.
- Do not administer to animals suffering from gastrointestinal lesions, hemorrhagic diathesis, blood dyscrasia or liver, kidney or heart conditions.
- Do not administer intravenously or by any other route that is not indicated.
- Do not administer in species other than those indicated.

Side effects

- Subcutaneous administration can cause temporary pain and local inflammation at the injection site, which normally disappear in a few days, however they can persist up to 30 days.
- Signs of congestion, edema, fibrosis and bleeding at the injection site may appear up to 30 days after injection.

Drug interactions

- Cross resistance with other macrolides.

- Do not administer with antimicrobials with a similar mode of action (eg other macrolides or lincosamides).

Drug interactions

- Cross resistance with other macrolides.
- Do not administer with antimicrobials with a similar mode of action (eg other macrolides or lincosamides).

Precautions

- Do not use any other way than the one indicated.
- Do not mix in the same syringe or container with any other substance foreign to the product.
- Keep the asepsis and antiseptis indications before and during the application of the product.
- Do not administer more than 7.5 mL per injection site in cattle or more than 2 mL in pigs.
- Laboratory studies in rats and rabbits have not shown teratogenic effects, toxic to the fetus or the mother. The safety of the veterinary medicinal product has not been demonstrated during pregnancy and lactation, therefore it should only be used in accordance with the benefit/risk assessment carried out by the responsible veterinarian.
- Keep out of the reach of children.
- Agrovet Market S.A. is not responsible for the consequences derived from the use of the product other than that indicated in this insert.

Withdrawal Period

Meat

Cattle: 18 days

Pigs: 5 days

Do not administer to cows producing milk for human consumption or industrialization.

Do not administer to pregnant animals that are intended for the production of milk for human consumption, during the two months prior to the expected date of delivery.

Storage

Store in a cool, dry place, protected from light between 15°C and 30°C. Keep out of the reach of children and pets.

Commercial presentation

Flask x 10 mL, 20 mL, 50 mL, 100 mL, 250 mL and 500 mL. Includes bottle holder.

Reg. SENASA Perú: F.F6.01.N.0069

Tulamycin® K is a registred trademark of Agrovet Market S.A.

Av. Canada 3792-3798, San Luis. Lima 15021 - Peru
(511) 2 300 300
ventas@agrovetmarket.com
agrovetmarket.com

Agrovet

Tulamycin® K

Asociación antibiótica macrólido triamilida semisintética + AINE

Antibiótico de dosis única

Solución inyectable

USO VETERINARIO

Composición

Cada 100 mL contienen:

Tulatromicina		10 g
Ketoprofeno		12 g
Excipientes	c.s.p	100 mL

Características

Tulamycin® K es una asociación antibiótica de dosis única que combina un antibiótico macrólido semisintético de última generación y larga acción con un antiinflamatorio no esteroide (AINE). Se caracteriza por su facilidad de uso (una dosis es suficiente), rápida eficacia, prolongada actividad y lenta eliminación.

A partir de una dosis única, la tulatromicina ha demostrado ser el único macrólido eficaz frente a los cuatro patógenos causantes de la enfermedad respiratoria bovina (ERB) incluyendo Mycoplasma bovis. De la misma manera ha demostrado una eficacia superior para la ERB en comparación a la tilmicosina, enrofloxacin y florfenicol.

Adicionalmente, las propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias de la tulatromicina han sido demostradas. Es decir, la tulatromicina no tiene solo una excelente acción directa sobre el agente patógeno bacteriano, sino que también actúa ayudando al sistema inmunológico del animal a controlar la inflamación. El resultado es un mejor tratamiento de las enfermedades bacterianas que causan inflamación. Este efecto se ve potenciado con la adición de ketoprofeno con comprobada acción antiinflamatoria, antitóxica, analgésica y/o antipirética.

Farmacodinamia y Mecanismo de Acción

Los macrólidos son antibióticos bacteriostáticos e inhiben la biosíntesis de proteínas esenciales por medio de su unión selectiva al RNA ribosómico bacteriano. Actúan estimulando la disociación del peptidil-rRNA del ribosoma durante los procesos de traslocación.

Además de sus propiedades antimicrobianas, la tulatromicina ha demostrado tener acciones inmuno moduladora y anti-inflamatoria en estudios experimentales. En células polimorfonucleares bovinas y porcinas (PMNs; neutrófilos) la tulatromicina promueve la apoptosis (muerte celular programada) y el aclaramiento de las células apoptóticas por los macrófagos. Disminuye la producción de los 6 mediadores leucotrieno B4 y CXCL-8 que estimulan la inflamación e induce la producción de lipoxina A4, mediador lipídico antiinflamatorio que estimula la resolución de la inflamación.

El ketoprofeno es una sustancia perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El ketoprofeno tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. No se conocen todos los aspectos de su mecanismo de acción. Los efectos se obtienen parcialmente mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos por el ketoprofeno, que actúa sobre la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa respectivamente. También se inhibe la formación de bradicinina. El ketoprofeno inhibe la agregación de trombocitos.

Farmacocinética

Tulatromicina

En bovinos, el perfil farmacocinético de tulatromicina, cuando se administró como dosis subcutánea única de 2,5 mg/kg de peso vivo, se caracterizó por una absorción extensa y rápida, seguida de una elevada distribución y eliminación lenta. La concentración máxima en plasma (C_{max}) fue de aproximadamente 0,5 µg/ml, ésta se alcanzó aproximadamente 30 minutos después de la dosis (T_{max}). Las concentraciones de tulatromicina en homogeneizado de pulmón fueron considerablemente mayores que en plasma. Existe una gran evidencia de acumulación sustancial de tulatromicina en neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo, la concentración in vivo de tulatromicina en el lugar de infección del pulmón no se conoce. Las concentraciones pico fueron seguidas de una ligera disminución en la exposición sistémica con una semivida de eliminación aparente (t_{1/2}) de 90 horas en plasma. La fijación a proteínas plasmáticas fue baja, aproximadamente 40%. El volumen de distribución en estado estacionario (VSS) determinado tras la administración intravenosa fue de 11 l/kg. Tras la administración subcutánea en bovino, la biodisponibilidad de la tulatromicina fue aproximadamente del 90 %.

En porcinos, el perfil farmacocinético de la tulatromicina cuando se administró en una dosis intramuscular única de 2,5 mg/kg de peso vivo, también se caracterizó por una absorción extensa y rápida, seguida de una elevada distribución y una eliminación lenta. La concentración máxima en plasma (C_{max}) fue de aproximadamente 0,6 µg/ml, ésta se logró aproximadamente 30 minutos después de la dosis (T_{max}). Las concentraciones de tulatromicina en homogeneizado de pulmón fueron considerablemente mayores que en plasma. Existe una gran evidencia de acumulación sustancial de tulatromicina en neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo,

WZ04Z2 42347ER00009

Agrovet
MARKET

la concentración in vivo de tulatromicina en el lugar de infección del pulmón no se conoce. Las concentraciones pico fueron seguidas de una ligera disminución en la exposición sistémica, con una semivida de eliminación aparente (t1/2) de 91 horas en plasma. La fijación a proteínas plasmáticas fue baja, aproximadamente del 40%. El volumen de distribución en el estado estacionario (VSS) determinado tras la administración intravenosa fue de 13,2 l/kg. Tras la administración intramuscular en porcino la biodisponibilidad de la tulatromicina fue aproximadamente de 88 %.

En ovinos, el perfil farmacocinético de la tulatromicina, cuando se administró en una dosis intramuscular única de 2,5 mg/kg de peso corporal, se logró la concentración máxima en plasma (Cmax) de 1,19 µg/ml en aproximadamente (Tmax) 15 minutos después de la administración de la dosis y con una semivida de eliminación (t1/2) de 69,7 horas. La fijación a proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 60-75%. El volumen de distribución en el estado estacionario (Vss) tras la administración intravenosa fue de 31,7 l/kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina después de la administración intramuscular en el ovino fue del 100%.

Ketoprofeno

Luego de la administración de la asociación -a 3 mg de ketoprofeno/kg de peso corporal- la farmacocinética del ketoprofeno se rige por una cinética flip-flop. La Cmax media en plasma fue de 2 µg/ml, que se alcanzó a las 4 horas en promedio. La semivida terminal del ketoprofeno está dominada por la absorción lenta y se estimó en 6,8 horas.

Además, después de la inyección subcutánea de la combinación tulatromicina-ketoprofeno, hubo un retraso en la absorción, con una concentración máxima de ketoprofeno más baja y una vida media de eliminación más prolongada, en comparación con el compuesto solo.

El ketoprofeno en el producto combinado es una mezcla racémica de dos enantiómeros, S (+) y R (-). Los modelos in vitro sugieren que el enantiómero S (+) es 250 veces más potente que el enantiómero R (-). Se ha informado que la inversión de R-ketoprofeno en S-ketoprofeno en bovinos es del 31% después de la administración intravenosa de R-ketoprofeno.

Agentes Susceptibles

Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni y Mycoplasma bovis; Bacteroides melaninogenicus, Bacteroides nodosus y Fusobacterium necrophorum; Leptospira borgpetersenii var. Hardjo, Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumonii, Haemophilus parasuis y Bordetella bronchiseptica. Dichelobacter nodosus, Moraxella bovis entre otros.

Indicaciones

Tratamiento y prevención de infecciones bacterianas causadas por microorganismos susceptibles a la tulatromicina, siempre que se requiera una acción antiinflamatoria, antitóxica, analgésica y/o antipirética. Indicaciones específicas incluyen:

- Bovinos*
Tratamiento y metafilaxis (prevención) de la enfermedad respiratoria bovina (ERB) asociada con Mannheimia (Pasteurella) haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni (Haemophilus somnus) y Mycoplasma bovis. Tratamiento de la queratoconjuntivitis infecciosa bovina asociada a Moraxella bovis. Tratamiento de la necrobacilosis interdigital asociada con Bacteroides melaninogenicus, Bacteroides nodosus y Fusobacterium necrophorum. Para el tratamiento de la infección por Leptospira borgpetersenii var. hardjo.

- Porcinos*
Tratamiento y metafilaxis (prevención) de enfermedades respiratorias de ganado porcino (ERP) asociadas con Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis y Bordetella bronchiseptica.

- Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos*
Tratamiento y metafilaxis (prevención) de la enfermedades respiratorias causada por gérmenes susceptibles. Tratamiento de etapas tempranas de pododermatitis infecciosa (pododermatitis, pederá) asociada a Dichelobacter nodosus u otros gérmenes suceptibles.

Especies de Destino

Formulación desarrollada y probada para su uso en bovinos, porcinos, ovinos, caprinos y camélidos.

Vías de Administración y Dosis

Via inyectable subcutánea (bovinos) e intramuscular (demás especies) a razón de 2,5 mg de tulatromicina por kg de peso vivo (en la práctica 1 mL/40 kg de peso vivo) como dosis única. Bovinos: Dividir la dosis de manera que no se inyecten más de 7,5 mL por sitio de inoculación. Porcinos: Dividir la dosis de manera que no se inyecten más de 2 mL por sitio de inoculación. La respuesta al tratamiento debe ser evaluada 48 horas después de la inyección. Si persisten o aumentan las manifestaciones de enfermedad, o si se produce una recidiva, cambiar el tratamiento.

Contraindicaciones

- No usar en casos de hipersensibilidad a antibióticos macrólidos ni a alguno de los excipientes.
- No usar simultáneamente con otros macrólidos o lincosamidas.
- No administrar a animales que padecen lesiones gastrointestinales, diátesis hemorrágica, discrasia sanguínea o afecciones hepáticas, renales o cardíacas.
- No administrar por vía intravenosa ni por otra vía que no sea la indicada.
- No administrar en otras especies diferentes a las indicadas.

Efectos Secundarios

- La administración subcutánea puede causar dolor pasajero e inflamacion local en el punto

de inyección, los cuales normalmente desaparecen en pocos días, sin embargo pueden persistir hasta 30 días.

- Pueden aparecer signos de congestión, edema, fibrosis y hemorragia en el punto de inyección hasta 30 días después de la inyección.

Interacciones medicamentosas

- Resistencia cruzada con otros macrólidos.
- No administrar con antimicrobianos con un modo de acción similar (p.e. otros macrólidos o lincosamidas).

Precauciones

- No utilizar por otra vía que no sea la indicada.
- No mezclar en la misma jeringa o envase con cualquier otra sustancia ajena al producto.
- Conserve las indicaciones de asepsia y antisepsia antes y durante la aplicación del producto.
- No administrar más de 7.5 mL por lugar de inyección en bovinos ni más de 2 mL en porcinos.
- Estudios de laboratorio en ratas y conejos no han demostrado efectos teratogénicos, tóxicos para el feto ni para la madre. No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación y la lactancia por lo que únicamente debería utilizarse de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.
- Mantener alejado del alcance de los niños.
- Agrovet Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas del uso del producto diferente al indicado en este inserto.

Período de Retiro

Carne

Bovinos: 18 días

Porcinos: 5 días

No administrar a vacas productoras de leche para consumo humano o industrialización. No administrar a animales gestantes que estén destinados a la producción de leche para consumo humano, durante los dos meses previos a la fecha prevista del parto.

Almacenamiento

Conservar en un lugar fresco y seco, protegido de la luz entre 15°C y 30°C. Mantener alejado del alcance de los niños y de los animales domésticos.

Presentación Comercial

Frasco x 10 mL, 20 mL, 50 mL, 100 mL, 250 mL y 500 mL. Incluye portafrasco.

Reg. SENASA Perú: F.F6.01.N.0069

Tulamycin® es una marca registrada de Agrovet Market S.A.

Importado y distribuido en Ecuador por Grupo Grandes S.A.

Calle N74C y Calle E4. Quito.

Fabricado en Perú por Pharmadix Corp. S.A.C.

Av. Santa Lucía Nro. 218 - Urb. Ind. La Aurora - Ate. Lima - Perú.

para y bajo licencia de Agrovet Market S.A.

Av. Canadá 3792-3798, San Luis. Lima 15021 - Perú

(511) 2 300 300

ventas@agrovetmarket.com

www.agrovetmarket.com.

VENTA BAJO RECETA

Agrovet

Tulamycin® K

Semisynthetic Triamilde Macrolide Antibiotic Association + NSAID

Single Dose Antibiotic

Injectable solution

Veterinary use

Composition

Each 100 mL contains:

Tulathromycin	10 g
Ketoprofen	12 g
Excipients	q.s.ad 100 mL

Features

Tulamycin® K is a single-dose antibiotic combination that combines a long-acting, last-generation semisynthetic macrolide antibiotic with a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). It is characterized by its ease of use (one dose is sufficient), rapid efficacy, prolonged activity, and slow elimination.

Starting from a single dose, tulathromycin has been shown to be the only effective macrolide against the four pathogens that cause bovine respiratory disease (BRD) including Mycoplasma bovis. In the same way, it has shown superior efficacy for BRD compared to tilimicosin, enrofloxacin and florfenicol.

Additionally, the immunomodulatory and anti-inflammatory properties of tulathromycin have been demonstrated. That is, tulathromycin not only has an excellent direct action on the bacterial pathogen, but also works by helping the animal's immune system to control inflammation. The result is better treatment of bacterial diseases that cause inflammation. This effect is enhanced with the addition of ketoprofen with proven anti-inflammatory, antitoxic, analgesic and/or antipyretic action.

Pharmacodynamics and Mechanism of Action

Macrolides are bacteriostatic antibiotics and inhibit the biosynthesis of essential proteins through their selective binding to bacterial ribosomal RNA. They act by stimulating the dissociation of peptidyl-rRNA from the ribosome during translocation processes.

In addition to its antimicrobial properties, tulathromycin has been shown to have immunomodulatory and anti-inflammatory actions in experimental studies. In bovine and porcine polymorphonuclear cells (PMNs; neutrophils), tulathromycin promotes apoptosis (programmed cell death) and the clearance of apoptotic cells by macrophages. It decreases the production of the 6 mediators leukotriene B4 and CXCL-8 that stimulate inflammation and induces the production of lipoxin A4, an anti-inflammatory lipid mediator that stimulates the resolution of inflammation.

Ketoprofen is a substance belonging to the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Ketoprofen has anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic properties. Not all aspects of its mechanism of action are known. The effects are partially obtained by inhibiting the synthesis of prostaglandins and leukotrienes by ketoprofen, which acts on cyclooxygenase and lipoxygenase respectively. Bradykinin formation is also inhibited. Ketoprofen inhibits thrombocyte aggregation.

Pharmacokinetics

Tulathromycin

In cattle, the pharmacokinetic profile of tulathromycin, when administered as a single subcutaneous dose of 2.5 mg/kg body weight, was characterized by extensive and rapid absorption, followed by high distribution and slow elimination. The maximum plasma concentration (Cmax) was approximately 0.5 µg/ml, this was reached approximately 30 minutes after the dose (Tmax). Tulathromycin concentrations in lung homogenate were considerably higher than in plasma. There is strong evidence of substantial accumulation of tulathromycin in neutrophils and alveolar macrophages. However, the in vivo concentration of tulathromycin at the site of lung infection is not known. Peak concentrations were followed by a slight decrease in systemic exposure with an apparent elimination half-life (t ½) of 90 hours in plasma. Plasma protein binding was low, approximately 40%. The volume of distribution at steady state (VSS) determined after intravenous administration was 11 l/kg. After subcutaneous administration in cattle, the bioavailability of tulathromycin was approximately 90%.

In pigs, the pharmacokinetic profile of tulathromycin when administered in a single intramuscular dose of 2.5 mg/kg body weight, was also characterized by extensive and rapid absorption, followed by high distribution and slow elimination. The maximum concentration in plasma (Cmax) was approximately 0.6 µg/ml, this was achieved approximately 30 minutes after the dose (Tmax). Tulathromycin concentrations in lung homogenate were considerably higher than in plasma. There is strong evidence of substantial accumulation of tulathromycin in neutrophils and alveolar macrophages. However, the in vivo concentration of tulathromycin at the site of lung infection is not known. Peak concentrations were followed by a slight decrease in systemic exposure, with an apparent elimination half-life (t 1/2) Of 91 hours in plasma. Plasma protein

Agrovet
MARKET