

VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Tulaven 100 mg/ml injektioneste, liuos naudalle, sialle ja lampaalle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi millilitrasisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatomysiini 100 mg

Apuaineet:

Monotioglyseroli 5 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai hieman rusehtavankellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Nauta, sika ja lammas

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Nauta

Naudan hengitystieinfektioiden (BRD, bovine respiratory disease) hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on tulatomysiinille herkkä bakteeri, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* tai *Mycoplasma bovis*. Taudin esiintymisestä karjassa on varmistuttava ennen ehkäisevän ryhmälääkityksen aloittamista.

Naudan infektiivisen keratokonjunktiviitin (IBK, infectious bovine keratoconjunctivitis) hoito, kun sen aiheuttajana on tulatomysiinille herkkä bakteeri, *Moraxella bovis*.

Sika

Sian hengitystieinfektioiden (SRD, swine respiratory disease) hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on tulatomysiinille herkkä bakteeri, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* tai *Bordetella bronchiseptica*. Taudin esiintymisestä karjassa on varmistuttava ennen ehkäisevän ryhmälääkityksen aloittamista. Valmistetta tulisi antaa vain, jos taudin oletetaan kehittyvän sioille 2–3 vuorokauden kuluessa.

Lammas

Tarttuvan pododermatiitin (sorkkavälin ajotulehduksen) varhaisvaiheiden hoito silloin, kun aiheuttajana on virulentti *Dichelobacter nodosus* ja sairaus vaatii systeemistä hoitoa.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille. Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden makrolidien tai linkosamidien kanssa (ks. kohta 4.8).

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Lammas

Sorkkavälin ajotulehduksen mikrobilääkehoidon teho voi heikentyä muista syistä, kuten märkien olosuhteiden sekä epäasianmukaisen maatilanhoidon takia. Sorkkavälin ajotulehduksen hoitoon tulee siksi liittää muita karjanhoidollisia toimenpiteitä, kuten kuivien elinolojen järjestäminen.

Hyvänlaatuisen sorkkavälin ajotulehduksen hoitoa antibiooteilla ei pidetä asianmukaisena. Tulatromysiinin teho on osoittautunut vähäiseksi lampaille, joilla on vaikeat kliiniset oireet tai krooninen sorkkavälin ajotulehdus, ja siksi sitä tulee antaa vain sairauden varhaisvaiheessa.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Eläinlääkevalmisteen käytön tulee perustua eläimestä eristetyn taudinaiheuttajan herkkyysmäärittäykseen. Ellei tämä ole mahdollista, hoidon tulee perustua paikalliseen (alueellinen, tilakohtainen) epidemiologiseen tietoon kohdebakteereiden herkkyydestä käytetylle valmisteelle. Valmisteen käytössä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viranomaismääräykset sekä kansalliset ja paikalliset määräykset.

Jos valmistetta käytetään valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista poiketen, tulatromysiinille resistenttien bakteerikantojen esiintyvyys saattaa kasvaa. Mahdollisen ristiresistenssin takia hoidon teho saattaa heiketä myös muita makrolidejä käytettäessä.

Jos yliherkkyysreaktio ilmaantuu, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Tulatromysiini ärsyttää silmiä. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, huuhtelee silmät välittömästi puhtaalla vedellä.

Tulatromysiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle. Jos valmistetta vahingossa joutuu ihollesi, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäälllys.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Nahanalaisesti annettu valmiste aiheuttaa naudalle hyvin yleisesti ohimenevää kipua ja injektiokohdan turvotusta, joka voi kestää jopa 30 päivää. Sioilla ja lampaille tällaisia reaktioita ei ole havaittu lihaksensisäisen annon jälkeen.

Injektiokohdan patomorfologiset reaktiot (kuten korjautuvat kongestiiviset muutokset, turvotus, fibroosi ja verenvuoto) ovat hyvin yleisiä lehmillä ja sioilla noin 30 päivän ajan injektion jälkeen.

Lampailla ohimenevät epämukavuuden tunteen merkit (pään ravistelu, injektiokohdan hankaaminen, peruuttaminen) ovat hyvin yleisiä lihaksensisäisen injektion jälkeen. Nämä oireet häviävät muutamassa minuutissa.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1/10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Rotille ja kaniineille tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia, sikiötoksisia tai emälle toksisia vaikutuksia.

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty.

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ristiresistenssiä muiden makrolidien kanssa esiintyy. Ei saa antaa samanaikaisesti vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden kanssa, kuten muut makrolidit tai linkosamidit.

4.9 Annostus ja antotapa

Nauta

Nahan alle.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml/40 elopainokiloa) nahanalaisesti yhtenä injektiona. Hoidettaessa yli 300 kg painavaa nautaa annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 7,5 ml.

Sika

Lihakseen.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml/40 elopainokiloa) yhtenä lihaksensisäisenä injektiona niskaan.

Hoidettaessa yli 80 kg painavia sikoja annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 2 ml.

Minkä tahansa hengitystiesairauden kyseessä ollessa on suositeltavaa hoitaa eläimiä taudin alkuvaiheessa ja arvioida hoidon vaste 48 tunnin kuluttua injektion antamisesta. Jos hengitystiesairauden kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, vaihdetaan lääkitys toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Lammas

Lihakseen.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml/40 elopainokiloa) yhtenä lihaksensisäisenä injektiona niskaan.

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti liian alhaisen annoksen välttämiseksi. Kun samasta injektiopullosta otetaan useita annoksia, on suositeltavaa käyttää aspiraationeulaa tai moniannosruiskua, jotta tulppaa ei lävistettäisi liian usein. Tulpan voi lävistää turvallisesti enintään 20 kertaa.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Kun naudalle annettiin kolme, viisi tai kymmenen kertaa suositusannoksia suurempia annoksia, havaittiin ohimeneviä, injektiokohdan ärsytykseen liittyviä oireita, joita olivat levottomuus, pään ravistelu, maan polkeminen ja lyhyen aikaa kestänyt ruokahaluttomuus. Lievää sydänlihaksen degeneraatiota on havaittu naudoilla, jotka saivat 5–6 kertaa suositeltua annosta suuremman annoksen.

Nuorilla, noin 10 kg painavilla sioilla, joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni voimakkaana ääntelynä ja levottomuutena. Lisäksi havaittiin ontumista, kun injektio annettiin takajalkaan.

Karitsoilla (noin 6 viikon ikäisillä), joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni taaksepäin kävelynä, pään ravisteluna, injektiokohdan hankaamisena, makuulle laskeutumisena ja ylös nousemisena sekä määkimisenä.

4.11 Varo aika

Nauta (teurastus): 22 vrk.

Sika (teurastus): 13 vrk.

Lamma (teurastus): 16 vrk.

Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, makrolidit. ATCvet-koodi: QJ01FA94.

5.1 Farmakodynamiikka

Tulatomysiini on fermentoimalla tuotettu, puolisynteettinen makrolidiantibiootti. Useista muista makrolideista poiketen sillä on pitkä vaikutusaika, mikä johtuu osittain sen kolmesta amiiniryhmästä. Tämän vuoksi sen kemiallista alaluokkaa nimitetään triamilidiksi.

Makrolidit ovat bakteriostaattisesti vaikuttavia antibiootteja. Ne estävät proteiinien biosynteesiä sitoutumalla selektiivisesti bakteerien ribosomaaliseen RNA:han. Ne stimuloivat peptidyylitRNA:n dissosiaatiota ribosomista translokaatioprosessin aikana.

Tulatomysiini tehoaa *in vitro* bakteereihin *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*, jotka ovat tavallisimmat naudan hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit, sekä bakteereihin *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica*, jotka ovat tavallisimmat sian hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit. Joissakin *Histophilus somni*- ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* -isolaateissa MIC-arvojen (Minimum Inhibitory Concentration) on havaittu suurentuneen. Teho *Dichelobacter nodosus (vir)* -bakteeriin, joka on yleisin lampaiden tarttuvan pododermatiitin (sorkkavälin ajotulehduksen) aiheuttaja, on osoitettu *in vitro*.

Tulatomysiini tehoaa *in vitro* myös *Moraxella bovis* -bakteeriin, joka on tavallisin naudan infektiivistä keratokonjunktiviittia (IBK) aiheuttava bakteeri.

Makrolidiresistenssi voi kehittyä mutaatiolla geeneissä, jotka koodaavat ribosomaalista RNA:ta (rRNA), tai eräissä ribosomiproteiineissa. Resistenssi voi syntyä myös entsyymaattisesti (metylaatio) 23S rRNA:n vaikutuskohdan muuttuessa, mikä yleensä lisää ristiresistenssiä linkosamideille ja B-ryhmän streptogramiineille (MLS_B-resistenssi). Lisäksi resistenssi voi johtua entsyymaattisesta inaktivaatiosta tai makrolidin ulosvirtauksesta. MLS_B-resistenssi voi olla joko konstitutiivista tai indusoituvaa. Resistenssi voi olla kromosomaalista tai plasmidin koodaamaa ja se voi siirtyä, jos resistenssi liittyy transposoneihin tai plasmideihin.

Antimikrobisen vaikutuksen lisäksi tulatomysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatomysiini edistää apoptoosia (ohjelmoitunutta solukuolemaa) sekä naudan että sian liuskatumaaisissa soluissa (neutrofiileissä) ja apoptoottisten solujen poistamista makrofagien toimesta. Se vähentää proinflammatoristen välittäjäaineiden leukotrieni B₄:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehdusta lievittävän lipidilipoksiini A₄:n tuotannon.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun naudalle annettiin tulatomysiiniä nahan alle kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden, farmakokineettinen profiili oli seuraava: nopea ja laaja imeytyminen, jota seurasi laaja leviäminen ja

hidas eliminaatio. Huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) oli noin 0,5 mikrog/ml ja saavutettiin noin 30 minuutin kuluttua annoksen antamisesta (T_{\max}). Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. Tulatromysiinin kertymisestä merkittävässä määrin neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin on vahva näyttö. Sen pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa *in vivo* ei kuitenkaan tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen systeeminen altistuminen väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 90 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty steady-state-jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 11 l/kg. Naudalle nahan alle annetun annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 90 %.

Kun sialle annettiin tulatromysiiniä kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden lihaksensisäisesti, farmakokineettisessä profiilissa havaittiin samoin nopea ja laaja imeytyminen, jota seurasi laaja leviäminen ja hidaskuumaatio. Huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) oli noin 0,6 mikrog/ml ja saavutettiin noin 30 minuutin kuluttua annoksen antamisesta (T_{\max}). Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. Tulatromysiinin kertymisestä merkittävässä määrin neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin on vahva näyttö. Sen pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa *in vivo* ei kuitenkaan tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen systeeminen altistuminen väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli noin 91 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty steady-state-jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Sialle lihakseen annetun annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 88 %.

Kun lampaille annettiin tulatromysiiniä kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden lihaksensisäisesti, farmakokineettinen profiili oli seuraava: huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) oli 1,19 mikrog/ml, joka saavutettiin noin 15 minuutin kuluttua annoksen antamisesta (T_{\max}), ja eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 69,7 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli noin 60–75 %. Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty steady-state-jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 31,7 l/kg. Lampaalle lihakseen annetun annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli 100 %.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Monotioglyseroli
Propyleeniglykoli
Sitruunahappo
Kloorivetyhappo, laimennettu (pH:n säätö)
Natriumhydroksidi (pH:n säätö)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.
Injektionpullon kesto aika ensimmäisen lävistämisen jälkeen: 28 vuorokautta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Väritön, tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa fluoripolymeerillä päällystetty bromobutylikumitulppa sekä alumiinista ja muovista valmistettu kansi.
Läpikuultava, monikerroksinen muovipullo, jossa fluoripolymeerillä päällystetty bromobutylikumitulppa sekä alumiinista ja muovista valmistettu kansi.

Pakkauskoot:

Pahvikotelo, jossa yksi lasinen 20 ml:n injektiopullo.
Pahvikotelo, jossa yksi muovista valmistettu 50 ml:n injektiopullo.
Pahvikotelo, jossa yksi muovista valmistettu 100 ml:n injektiopullo.
Pahvikotelo, jossa yksi muovista valmistettu 250 ml:n injektiopullo.
Pahvikotelo, jossa yksi muovista valmistettu 500 ml:n injektiopullo.

500 ml:n injektiopulloja ei saa käyttää sikojen ja lampaiden hoitoon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/20/251/001-005

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>.

MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.