

VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

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

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi millilitra sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatomysiini 100 mg

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus	Määrällinen koostumus, jos tämä tieto on tarpeen eläinlääkkeen annostelemiseksi oikein
Monotioglyseroli	5 mg
Propyleeniglykoli	
Sitruunahappo	
Kloorivetyhappo, laimea (pH:n säätöön)	
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)	
Injektionesteisiin käytettävä vesi	

Kirkas, väritön tai hieman rusehtavankellertävä tai hennosti vaaleanpunainen liuos.

3. KLIINiset TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlaji(t)

Nauta, sika ja lammas

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Nauta

Naudan hengitystieinfektioiden (BRD, bovine respiratory disease) hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* tai *Mycoplasma bovis*.

Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteiden käyttöä. Naudan infektiivisen keratokonjunktiviitin (IBK, infectious bovine keratoconjunctivitis) hoito, kun sen aiheuttajana on *Moraxella bovis*.

Sika

Sian hengitystieinfektioiden (SRD, swine respiratory disease) hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida*, ja *Mycoplasma hyopneumoniae*. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteiden käyttöä. Tätä eläinlääkevalmistetta 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.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille.

3.4 Erityisvaroitukset

Taudinaiheuttajissa on osoitettu ristiresistenssiä tulatromysiinin ja muiden makrolidien kesken. Valmisteen käyttöä tulee harkita huolellisesti, jos herkkyystestit ovat osoittaneet resistenssiä tulatromysiinille, koska sen teho saattaa heikentyä. Ei saa antaa samanaikaisesti vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden, kuten muiden makrolidien tai linkosamidien, kanssa.

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.

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajeilla:

Eläinlääkkeen käytön tulee perustua taudinaiheuttajan tunnistamiseen ja herkkyysmäärittelyyn. Ellei tämä ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologiseen tietoon taudinaiheuttajien herkyydestä käytetylle valmisteelle tilakohtaisesti tai paikallisesti/alueellisesti.

Valmistetta tulee käyttää virallisten, kansallisten ja alueellisten mikrobilääkkeitä koskevien ohjeiden mukaisesti.

Ensisijaisesti tulee käyttää antibioottia, jolla on pienempi riski mikrobilääkeresistenssin esiintyvyyteen (alempi AMEG-luokka), mikäli herkkyystestit viittaavat tämän todennäköiseen tehokkuuteen.

Jos yliherkkyysoireet ilmaantuvat, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

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

Tulatromysiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle, mikä voi aiheuttaa esim. ihon punoitusta (eryteemaa) ja/tai dermatiittia. Jos valmistetta vahingossa joutuu ihollesi, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos vahingossa injoiti itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä pakkausselostetta tai myyntipäällystä.

Jos on syytä epäillä allergista reaktiota altistumisen jälkeen (oireina esim. kutina, hengitysvaikeudet, nokkosihottuma, kasvojen turvotus, pahoinvointi tai oksentelu), altistunutta henkilöä on hoidettava asianmukaisella tavalla. Käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:
Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Nauta:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Injektiokohdan turvotus ¹ , injektiokohdan fibroosi ¹ , injektiokohdan verenvuoto ¹ , injektiokohdan ödeema ¹ , injektiokohdan reaktiot ² , injektiokohdan kipu ³
---	---

¹ Saattaa kestää jopa 30 päivää injektiosta.

² Korjautuvat kongestiiviset muutokset.

³ Ohimenevä.

Sika:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Injektiokohdan reaktiot ^{1,2} , injektiokohdan fibroosi ¹ , injektiokohdan verenvuoto ¹ , injektiokohdan ödeema ¹
---	--

¹ Saattaa kestää jopa 30 päivää injektiosta.

² Korjautuvat kongestiiviset muutokset.

Lammas:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Epämukavuuden tunne ¹
---	----------------------------------

¹ Ohimeneviä, häviävät muutamassa minuutissa: pään ravistelu, injektiokohdan hankaaminen, peruuttaminen.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeiden turvallisuuden jatkuvan seurannan. Ilmoitukset lähetetään mieluiten eläinlääkärin kautta joko myyntiluvan haltijalle tai kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Lisätietoja yhteystiedoista on myös pakkausselosteen kohdassa 16.

3.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Eläinlääkkeen turvallisuutta tiineyden ja laktation aikana ei ole selvitetty.

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

Rotilla ja kaneilla tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia, sikiötoksisia tai emälle toksisia vaikutuksia.

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

3.9 Antoreitit ja annostus

Nauta

Nahan alle.

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

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti oikean annoksen varmistamiseksi. 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.

3.10 Yliannostuksen oireet (sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet)

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 annoksen, joka oli viisi tai kuusi kertaa suositeltua annosta suurempi.

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.

Karitoilla (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.

3.11 Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Nauta (teurastus): 22 vrk.

Sika (teurastus): 13 vrk.

Lammas (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.

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi:

QJ01FA94.

4.2 Farmakodynamiikka

Tulatromysiini 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 peptidyyli-tRNA:n dissosiaatiota ribosomista translokaatioprosessin aikana.

Tulatromysiini tehoaa *in vitro* bakteereihin *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ja *Mycoplasma bovis* sekä *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasui*, *Pasteurella multocida* ja *Mycoplasma hyopneumoniae*, jotka ovat tavallisimmat naudan ja 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*.

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

CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute) asettamat tulatromysiinin kliiniset raja-arvot naudan hengitysteistä peräisin oleville *M. haemolytica*-, *P. multocida*- ja *H. somni* -bakteereille sekä sian hengitysteistä peräisin oleville *P. multocida*- ja *B. bronchiseptica* -bakteereille ovat ≤ 16 mikrogrammaa/ml herkille ja ≥ 64 mikrogrammaa/ml resistenteille. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae* -bakteereille herkkyyden raja-arvo on ≤ 64 mikrogrammaa/ml. CLSI on myös julkaissut kiekkodiffuusiomenetelmään perustuvia kliinisiä raja-arvoja tulatromysiinille (CLSI-asiakirja VET08, 4. painos, 2018). *H. parasuis* -bakteerille ei ole saatavilla kliinisiä raja-arvoja. Eläinten Mycoplasmabakteereja vastaan tehoavien bakteerilääkkeiden tutkimiseen EUCAST tai CLSI eivät ole kehittäneet standardoituja menetelmiä, joten tulkintakriteerejä ei siksi ole määritetty.

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 induoituvaa.

Resistenssi voi olla kromosomaalista tai plasmidin koodaamaa ja se voi siirtyä, jos resistenssi liittyy transposoneihin, plasmideihin tai integratiivisiin ja konjugatiivisiin elementteihin. Lisäksi suurten kromosomaalisten fragmenttien horisontaalinen siirtyminen tehostaa Mycoplasmabakteerien genomien plastisuutta.

Antimikrobisen vaikutuksen lisäksi tulatromysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatromysiini 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.

4.3 Farmakokinetiikka

Kun naudalle annettiin tulatromysiiniä 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 mikrogrammaa/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 hidas eliminaatio. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 0,6 mikrogrammaa/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 mikrogrammaa/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 %.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkettä ei saa sekoittaa muiden eläinlääkkeiden kanssa.

5.2 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Väritön, tyyppin I lasista valmistettu injektio pullo, jossa fluoripolymeerillä päällystetty bromibutylikumitulppa sekä alumiinista ja muovista valmistettu kansi. Läpikuultava, monikerroksinen muovipullo, jossa fluoripolymeerillä päällystetty bromibutylikumitulppa sekä alumiinista ja muovista valmistettu kansi.

Pakkauskoost:

Pahvikotelo, jossa yksi lasinen 20 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi muovista valmistettu 50 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi muovista valmistettu 100 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi muovista valmistettu 250 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi muovista valmistettu 500 ml:n injektio pullo.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään lääkkeiden paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä.

6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ceva Santé Animale

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/20/251/001 (20 ml)

EU/2/20/251/002 (50 ml)

EU/2/20/251/003 (100 ml)

EU/2/20/251/004 (250 ml)

EU/2/20/251/005 (500 ml)

8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24.4.2020

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

Tulaven 100 mg/ml injektionsvätska, lösning till nötkreatur, svin och får.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller:

Aktiv substans:

Tulatromycin 100 mg

Hjälpämne(n):

Kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar	Kvantitativ sammansättning om informationen behövs för korrekt administrering av läkemedlet
Monotioglycerol	5 mg
Propylenglykol	
Citronsyra	
Saltsyra, utspädd (för pH justering)	
Natriumhydroxid (för pH justering)	
Vatten för injektionsvätskor	

Klar färglös till blekt gulbrun eller svagt rosa lösning.

3. KLINISKA UPPGIFTER

3.1 Djurslag

Nötkreatur, svin och får.

3.2 Indikationer för varje djurslag

Nötkreatur

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos nötkreatur (BRD, bovine respiratory disease) orsakade av *Histophilus somni*, *Manheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma bovis*. Före användning av läkemedlet måste sjukdomen ha konstaterats i gruppen.

Behandling av infektiös bovin keratokonjunktivit (IBK) orsakad av *Moraxella bovis*.

Svin

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos svin (SRD) orsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Före användning av läkemedlet måste sjukdomen ha konstaterats i gruppen. Detta läkemedel ska endast användas om svinen förväntas utveckla sjukdomen inom 2–3 dagar.

Får

Behandling av tidiga stadier av infektiös pododermatit (klövröta) orsakade av virulenta stammar av *Dichelobacter nodosus* som kräver systemisk behandling.

3.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot makrolider eller mot något av hjälpämnena.

3.4 Särskilda varningar

Korsresistens har visats mellan tulatromycin och andra makrolider hos målpatogenen/generna. Användning av läkemedlet ska noggrant övervägas när känslighetstest har visat resistens mot tulatromycin eftersom dess effektivitet kan ha minskat. Ska inte ges samtidigt med andra antibiotika med liknande verkningsmekanism, t.ex. andra makrolider eller linkosamider.

Får

Effekten av antibiotikabehandling av klövröta kan minska på grund av andra faktorer såsom fuktiga miljöförhållanden och olämpliga skötselrutiner på gården. Behandling av klövröta bör därför göras parallellt med andra skötselåtgärder i besättningen, exempelvis att hålla miljön torr.

Antibiotikabehandling av benign (godartad) klövröta är inte lämpligt. Tulatromycin visade begränsad effekt på får med allvarliga kliniska symtom eller kronisk klövröta och bör därför endast ges i ett tidigt stadium av klövröta.

3.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag:

Användning av läkemedlet ska baseras på identifiering och resistensbedömning av målpatogenen/generna. Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känslighet för målpatogenerna på gårdsnivå eller lokal/regional nivå. Användning av läkemedlet bör baseras på officiella, nationella och lokala riktlinjer beträffande korrekt användning av antibiotika.

Ett antibiotikum med lägre risk för selektion av resistens mot antibiotika (lägre AMEG kategori) bör användas som förstahandsval vid behandling, när känslighetstest visar en sannolik effekt med den behandlingen.

Vid överkänslighetsreaktioner ska lämplig behandling ges omedelbart utan fördröjning.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur:

Tulatromycin är irriterande för ögon. Skölj omedelbart med rent vatten vid oavsiktlig kontakt med ögon.

Tulatromycin kan orsaka sensibilisering vid kontakt med huden, vilket kan resultera i t.ex. hudrodnad (erytem) och/eller dermatit. Vid oavsiktligt spill på huden, tvätta omedelbart hudområdet med tvål och vatten.

Tvätta händerna efter användning.

Vid oavsiktlig(t)självinjektion, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.

Om en överkänslighetsreaktion misstänks efter oavsiktlig exponering (såsom t.ex. klåda, andningssvårigheter, utslag, svullnad av ansikte, illamående, kräkning) ska lämplig behandling ges. Sök omedelbar läkarvård och visa bipacksedeln eller etiketten för läkaren.

Särskilda försiktighetsåtgärder för skydd av miljön:

Ej relevant.

3.6 Biverkningar

Nötkreatur:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur)	Svullnad vid injektionsstället ¹ , Fibros vid injektionsstället ¹ , Blödning vid injektionsstället ¹ , Ödem vid injektionsstället ¹ , Reaktion vid injektionsstället ² , Smärta vid injektionsstället ³
---	---

¹Kan kvarstå i upp till 30 dagar efter injektion.

²Reversibla förändringar av blodstockning.

³Övergående.

Svin:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur)	Reaktion vid injektionsstället ^{1,2} , Fibros vid injektionsstället ¹ , Blödning vid injektionsstället ¹ , Ödem vid injektionsstället ¹
---	---

¹Kan kvarstå i upp till 30 dagar efter injektion.

²Reversibla förändringar av blodstockning.

Får:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur)	¹ Obehag.
---	----------------------

¹Övergående, försvinner inom några minuter: huvudskakning, gnidning på injektionsstället, backning.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller till den nationella behöriga myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se bipacksedeln för respektive kontaktuppgifter.

3.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Säkerheten av detta veterinärmedicinska läkemedel har inte fastställts under dräktighet och laktation. Ska endast användas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning. Laboratoriestudier på råttan och kanin har inte visat några teratogena, fetotoxiska eller modertoxiska effekter.

3.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända.

3.9 Administreringsvägar och dosering

Nötkreatur:

Subkutan användning.

2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarar 1 ml av läkemedlet/40 kg kroppsvikt) ges subkutant som en engångsdos. Vid behandling av nötkreatur med en vikt som överstiger 300 kg fördelas dosen på flera injektionsställen så att högst 7,5 ml per injektionsställe administreras.

Svin:

Intramuskulär användning.

2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarar 1 ml av läkemedlet/40 kg kroppsvikt) ges intramuskulärt i nacken som en engångsdos. Vid behandling av svin med en vikt som överstiger 80 kg fördelas dosen på flera injektionsställen så att högst 2 ml per injektionsställe administreras.

Vid alla luftvägssjukdomar rekommenderas att behandla djuren i tidiga sjukdomsstadier samt att utvärdera effekten av behandlingen inom 48 timmar efter injektion. Om symtom på luftvägssjukdom kvarstår eller förvärras eller om återfall uppträder bör behandlingen ändras genom att använda ett annat antibiotikum och fortsätta tills de kliniska symtomen har försvunnit.

Får:

Intramuskulär användning.

2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarar 1 ml av läkemedlet/40 kg kroppsvikt) ges intramuskulärt i nacken som en engångsdos.

För att säkerställa korrekt dosering bör kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt.

När injektionsflaskan används flera gånger rekommenderas användning av en genomstickskanyl eller flerdosspruta för att undvika överdriven perforering av gummiproppen. Gummiproppen kan med säkerhet punkteras upp till 20 gånger.

3.10 Symtom på överdosering (och i tillämpliga fall akuta åtgärder och motgift)

Vid dosering tre, fem och tio gånger den rekommenderade dosen observerades hos nötkreatur övergående tecken på obehag vid injektionsstället inkluderat rastlöshet, huvudskakning, skrapning med klöven mot marken och en kortvarig minskning av aptiten. Lindrig myokard degeneration har observerats hos nötkreatur vid dosering fem till sex gånger den rekommenderade dosen.

Hos unga svin med en ungefärlig vikt på 10 kg och vid dosering tre till fem gånger den terapeutiska dosen observerades övergående tecken på obehag på injektionsstället som visat sig som högljudda läten och rastlöshet. Även hälsa observerades när bakbenet användes som injektionsställe.

Hos lamm (ungefär 6 veckor gamla) vid dosering tre till fem gånger den rekommenderade dosen observerades övergående tecken på obehag på injektionsstället inkluderat backanderörelse, huvudskakning, gnidning på injektionsstället, att djuret lägger sig ner och reser sig upp samt att djuret bräker.

3.11 Särskilda begränsningar för användning och särskilda villkor för användning, inklusive begränsningar av användningen av antimikrobiella och antiparasitära läkemedel för att begränsa risken för utveckling av resistens

Ej relevant.

3.12 Karenstider

Nötkreatur (kött och slaktbiprodukter): 22 dygn.

Svin (kött och slaktbiprodukter): 13 dygn.

Får (kött och slaktbiprodukter): 16 dygn.

Ej godkänt för användning till djur som producerar mjölk för humankonsumtion.

Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom 2 månader före förväntad nedkomst.

4. FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER

4.1 ATCvet-kod

QJ01FA94

4.2 Farmakodynamik

Tylatromycin är ett halv-syntetiskt makrolid antibiotikum som framställs från en fermentationsprodukt. Den skiljer sig från många andra makrolider genom att den har en lång verkningsstid som delvis beror på dess tre aminogrunder; den har därför klassats i den kemiska undergruppen triamilider.

Makrolider är bakteriostatiskt verkande antibiotika och hämmar grundläggande proteinbiosyntes genom selektiv inbindning till bakteriens ribosomala RNA. De verkar genom att stimulera upplösning av peptidyl-tRNA från ribosomen under translokationsprocessen.

Tulatromycin har *in-vitro* aktivitet mot *Histophilus insomni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, och *Mycoplasma bovis*, och *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma hyopneumoniae*, vilka är de patogena bakterier som oftast förorsakar luftvägssjukdomar hos nötkreatur och svin. Ökade minsta inhiberande koncentrationer (MIC) värden har setts i några isolat av *Histophilus somni* och *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In-vitro* aktivitet mot *Dichelobacter nodosus* (*vir*), den vanligaste patogena bakterien vid infektiös pododermatit (klövröta) hos får, har demonstrerats.

Tylatromycin har även *in-vitro* aktivitet mot *Moraxella bovis*, vilken är den patogena bakterie som oftast förorsakar infektiös bovin keratokonjunktivit (IBK).

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastställt följande kliniska gränsvärden för tulatromycin mot *M. haemolytica*, *P. multocida* och *H. somni* från andningsvägarna hos nötkreatur och för *P. multocida* och *B. bronchiseptica* från andningsvägarna hos svin: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ för känslighet och $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ för resistens. För *A. pleuropneumoniae* från andningsvägarna hos svin är det fastställda gränsvärdet för känslighet $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI har också publicerat kliniska gränsvärden för tulatromycin baserat på en diskdiffusionsmetod (CLSI-dokument VET08, fjärde upplagan, 2018). Inga kliniska gränsvärden är tillgängliga för *H. parasuis*. EUCAST eller CLSI har inte utvecklat standardmetoder för testning av antibakteriella läkemedel mot *Mycoplasma*-bakterier hos djur och därför har inga tolkningskriterier fastställts.

Resistens mot makrolider kan utvecklas genom mutation i gener som kodar för ribosomalt RNA (rRNA) eller vissa ribosomproteiner; genom enzymatisk modifiering (metylering) av 23S rRNAs bindningsställe, som generellt ger korsresistens med linkosamider och grupp B streptograminer (MLS_B resistens); genom enzymatisk inaktivering; eller genom makrolid efflux. MLS_Bresistens kan vara konstitutiv eller inducerbar. Resistensen kan vara kromosomal eller plasmidkodad och kan överföras om den är förknippad med transposoner, plasmider, integrativa och konjugativa element. Dessutom effektiviserar den horisontella överföringen av stora kromosomala fragment plasticiteten hos *Mycoplasma*-bakteriens genom.

Förutom antimikrobiella egenskaper har tulatromycin visat sig ha immunomodulativ och antiinflammatorisk effekt i experimentella studier. I polymorfkärniga celler (neutrofiler) hos både nötkreatur och svin främjar tulatromycin apoptos (programmerad celldöd) och avlägsnandet av apoptotiska celler med hjälp av makrofager. Tulatromycin minskar produktionen av de proinflammatoriska mediatorerna leukotrien B₄ och CXCL-8 och inducerar produktionen av antiinflammatoriska och inflammationsdämpande lipidlipoxin A₄.

4.3 Farmakokinetik

Hos nötkreatur karakteriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin vid en enda subkutan dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av en snabb och fullständig absorption följt av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var cirka 0,5 mikrog/ml, vilken uppnåddes cirka 30 minuter efter dosering (T_{max}). Koncentrationen av tulatromycin i lunghomogenat var betydligt högre än i plasma. Det finns starka bevis för påtaglig ackumulation av tulatromycin i neutrofiler och alveolära makrofager. *In-vivo*-koncentrationen av tylatromycin på infektionsplatsen i lungorna är dock ej känd. Den maximala koncentrationen följdes av en långsam minskning av systemisk exponering med en märkbar halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) på cirka 90 timmar. Plasmaproteinbindningen var låg, cirka 40%. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) efter intravenös administrering var 11 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin hos nötkreatur var efter subkutan administrering cirka 90%.

Hos svin karakteriserades också den farmakokinetiska profilen av tulatromycin vid en enda intramuskulär dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av en snabb och fullständig absorption följt av en hög

distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) var cirka 0,6 mikrog/ml, vilket uppnåddes cirka 30 minuter efter dosering ($T_{\max}$). Koncentrationen av tulatromycin i lunghomogenat var betydligt högre än i plasma. Det finns tydliga tecken på påtaglig ackumulation av tulatromycin i neutrofiler och alveolära makrofager. *In-vivo*-koncentrationen av tulatromycin på infektionsplatsen i lungorna är dock ej känd. Den maximala plasmakoncentrationen följdes av en långsam minskning av systemisk exponering med en skenbar halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) på cirka 91 timmar. Plasmaproteinbindningen var låg, cirka 40%. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) efter intravenös administrering var 13,2 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin hos svin var efter intramuskulär administrering cirka 88%.

Hos får visade den farmakokinetiska profilen av tulatromycin vid en enda intramuskulär dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt att den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) 1,19 mikrog/ml uppnåddes cirka 15 minuter ($T_{\max}$) efter administrering och att halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) var 69,7 timmar. Plasmaproteinbindningen var cirka 60 – 75%. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) efter intravenös administrering var 31,7 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin hos får var efter intramuskulär administrering 100%.

5. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

5.1 Viktiga inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

5.2 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dygn

5.3 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

5.4 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Färglös typ I injektionsvätska i glas förseglad med bromobutylgummipropp överdragen med fluoropolymer samt aluminiumförsegling och plastkapsyl.

Genomskinlig flerlager injektionsflaska (plast) förseglad med bromobutylgummipropp överdragen med fluoropolymer samt aluminiumförsegling och plastkapsyl.

Förpackningsstorlekar

Pappkartong med en injektionsflaska i glas á 20 ml

Pappkartong med en injektionsflaska i plast á 50 ml

Pappkartong med en injektionsflaska i plast á 100 ml

Pappkartong med en injektionsflaska i plast á 250 ml

Pappkartong med en injektionsflaska i plast á 500 ml

Injektionsflaskan med volymen 500 ml får inte användas till svin eller får.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

5.5 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser.

6. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ceva Santé Animale

7. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/20/251/001 (20 ml)

EU/2/20/251/002 (50 ml)

EU/2/20/251/003 (100 ml)

EU/2/20/251/004 (250 ml)

EU/2/20/251/005 (500 ml)

8. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 24/04/2020

9. DATUM FÖR SENASTE ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10. KLASSIFICERING AV DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Receptbelagt läkemedel.

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas.

(<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).