

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

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

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi millilitra sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatumysiini 100 mg

Apuaineet:

Monotioglyseroli 5 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä 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 tulatumysiinille herkkä bakteeri, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* tai *Mycoplasma bovis*.

Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä.

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

Sika

Sian hengitystieinfektioiden (SRD, swine respiratory disease) hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on tulatumysiinille herkkä bakteeri, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* tai *Bordetella bronchiseptica*. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä.. 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 yliherkkyyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ristiresistenssiä muiden makrolidien kanssa esiintyy. 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 kuivan elinympäristön 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 herkkyysmäärityksiin. Ellei tämä ole mahdollista, hoidon tulee perustua paikalliseen (alueellinen, tilakohtainen) epidemiologiseen tietoon kohdebakteereiden herkkyudesta käytetylle valmisteelle. Valmisteyhteenvedossa esitetyistä ohjeista poikkeava valmisteen käyttö saattaa lisätä tulatromysiinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja heikentää muilla makrolideilla, linkosamideilla ja B-ryhmän streptogramiineilla toteutettavien hoitojen tehoa mahdollisen ristiresistenssin vuoksi.

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 injoiit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäälys.

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

Ei tunneta.

4.9 Annostus ja antotapa

Nauta

Nahan alle.

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

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti liian alhaisen annoksen välttämiseksi. Tulpan voi lävistää turvallisesti enintään 100 kertaa. Kun samasta injektiopullosta otetaan useita annoksia, on suositeltavaa käyttää aspiraationeulaa tai moniannosruiskua, jotta tulppaa ei lävistettäisi liian usein.

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 viisi tai kuusi 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.

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.

4.11 Varoaika

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

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.

Tulatumysiini tehoa *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. Joillakin *Histophilus somni*- ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* -kannoilla on havaittu suurentuneita MIC-arvoja (Minimum Inhibitory Concentration). *In vitro* teho yleisimpään lampaiden tarttuvan pododermatiitin (sorkkavälin ajotulehduksen) aiheuttajaan *Dichelobacter nodosus (vir)* -bakteeriin, on osoitettu.

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

CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute) asettamat tulatumysiinin 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 $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ herkille ja $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistenteille. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae* -bakteereille herkkyyden raja-arvo on $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI on myös julkaissut kiekkokodifruusiomenetelmään perustuvia kliinisiä raja-arvoja tulatumysiinille (CLSI-asiakirja VET08, 4. painos, 2018). *H. parasuis* -bakteerille ei ole saatavilla kliinisiä raja-arvoja. Eläinten *Mycoplasma*-bakteereja 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 entsymaattisesti (metylaatio) 23S rRNA:n vaikutuskohdan muuttuessa, mikä yleensä lisää ristiresistenssiä linkosamideille ja B-ryhmän streptogramiineille (MLS_B-resistenssi). Lisäksi resistenssi voi johtua entsymaattisesta 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, plasmideihin tai integratiivisiin ja konjugatiivisiin elementteihin. Lisäksi suurten kromosomaalisten fragmenttien horisontaalinen siirtyminen tehostaa *Mycoplasma*-bakteerien 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 liuskatumaisissa 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 Farmakokineetiikka

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 hidaskuoli. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 0,5 mikrog/ml ja saavutettiin noin 30 minuutin kuluttua annoksen antamisesta (T_{max}). Tulatromysiinin pitoisuus keuhkohomogenaatissa oli huomattavasti suurempi 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 hidaskuoli. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 0,6 mikrog/ml ja saavutettiin noin 30 minuutin kuluttua annoksen antamisesta (T_{max}). Tulatromysiinin pitoisuus keuhkohomogenaatissa oli huomattavasti suurempi 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 lampailla 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 (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 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

Injektio pullon kesto aika ensimmäisen lävistämisen jälkeen: 28 vuorokautta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Älä säilytä yli 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Kirkkaasta lasista (tyyppi II Ph. Eur.) valmistetut injektio pullot, jotka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja sinetöity alumiinisuojuksella.

Pakkauskoot:

Pahvikotelo, jossa yksi 20 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 250 ml:n injektio pullo.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jäte materiaalien hävittämiselle

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LIVISTO Int'l, S.L.

Av. Universitat Autònoma, 29

08290 Cerdanyola del Vallès

(Barcelona), Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37341

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 05.10.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.08.2022

MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 milliliter innehåller:

Aktiv substans:

Tulatromycin 100 mg

Hjälpämnen:

Monitiolglycerol 5 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Nötkreatur, svin och får.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Nötkreatur

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

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

Svin

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos svin (SRD) orsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica* känsliga för tulatromycin. Före användning av läkemedlet måste sjukdomen ha konstaterats i gruppen. Läkemedlet ska endast användas ifall grisarna förväntas utveckla sjukdom inom 2–3 dagar.

Får

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

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot makrolidantibiotika eller mot något av hjälpämnen.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Korsresistens med andra makrolider förekommer. 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 klövrötabör 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.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Användning av läkemedlet ska om möjligt baseras på resistensbedömning av bakterierna som isolerats från djuret. Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på lokal (regionala, gårdsnivå) epidemiologisk information om känslighet för målbakterier. Officiella, nationella och lokala riktlinjer beträffande korrekt användning av antibiotika bör beaktas när läkemedlet används.

Användning av detta läkemedel på annat sätt än vad som anges i produktresumén kan öka förekomsten av bakterier vilka är resistenta mot tulatromycin och kan minska effekten av behandling med andra makrolider, linkosamider och grupp B-streptograminer på grund av risken för korsresistens.

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 ge sensibilisering (utveckling av allergi) vid hudkontakt. 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 denna information eller etiketten.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Vid subkutan administrering av läkemedlet till nötkreatur är det mycket vanligt med övergående smärtreaktioner och lokala svullnader vid injektionsstället vilka kan kvarstå i upp till 30 dagar. Inga sådana reaktioner har observerats hos svin och får efter intramuskulär injektion.

Patomorfologiska reaktioner vid injektionsstället (reversibel blodstockning, svullnad, fibros och blödning) är mycket vanligt i ungefär 30 dagar efter injektion av nötkreatur och svin.

Efter intramuskulär injektion av får är det mycket vanligt med övergående tecken på obehag

(huvudskakning, gnidning på injektionsstället, backning). Dessa tecken försvinner inom några minuter.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

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

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända.

4.9 Dosering och administreringsätt

Nötkreatur

Subkutan användning.

2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarar 1 ml/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/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.

För sjukdom i andningsvägarna 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/40 kg kroppsvikt) ges intramuskulärt i nacken som en engångsdos.

För att säkerställa korrekt dosering bör kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt för att undvika underdosering. Gummiproppen kan med säkerhet punkteras upp till 100 gånger.

När injektionsflaskan används flera gånger rekommenderas användning av en aspirationskanyl eller flerdosspjut för att undvika överdriven perforering av gummiproppen.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

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 myokarddegeneration har observerats hos nötkreatur vid dosering 5 – 6 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.

4.11 Karenstid(er)

Nötkreatur (kött och slaktbiprodukter): 22 dygn.

Svin (kött och slaktbiprodukter): 13 dygn.

Får (kött och slaktbiprodukter): 16 dygn.

Ej godkänt för användning till lakterande djur som producerar mjölk för humankonsumtion. Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom 2 månader före förväntad nedkomst.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider. ATCvet-kod: QJ01FA94

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Tylatromycin är ett halv-syntetiskt makrolid antibiotikum som framställs från en fermentations produkt. 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 proteimbiosyntes 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 *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* och *Mycoplasma bovis*, och *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica*, vilka är de patogena bakterier som oftast förorsakar luftvägssjukdomar hos nötkreatur och svin. Ökade MIC-värden (minsta inhiberande koncentration) 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 tylatromycin 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 ≤ 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 celdöd) 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 $\mu\text{g/ml}$, 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 tulatromycin 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 $\mu\text{g/ml}$, 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 $\mu\text{g/ml}$ 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%.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Monotioglycerol
Propylenglykol
Citronsyra
Saltsyra (för pH justering)
Natriumhydroxid (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år
Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dygn

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Injektionsflaskor av klart glas (typ II Ph. Eur.) stängda med en bromobutylgummipropp och förseglade med en aluminiumlock.

Förpackningsstorlekar

Pappkartong med 1 injektionsflaska á 20 ml
Pappkartong med 1 injektionsflaska á 50 ml
Pappkartong med 1 injektionsflaska á 100 ml
Pappkartong med 1 injektionsflaska á 250 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LIVISTO Int'l, S.L.
Av. Universitat Autònoma, 29
08290 Cerdanyola del Vallès
(Barcelona), Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37341

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 05.10.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.08.2022

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.