

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Tulaven 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe, gris og sau

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Tulatromycin 100 mg

Hjelpestoffer:

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler	Kvantitativt innhold dersom denne informasjonen er avgjørende for riktig administrasjon av preparatet
Monotioglyserol	5 mg
Propylenglykol	
Sitronsyre	
Saltsyre, fortynnet (til pH-justering)	
Natriumhydroksid (til pH-justering)	
Vann til injeksjonsvæsker	

Klar, fargeløs til lys brungul eller svakt rosa oppløsning

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Storfe, gris og sau.

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver mållart

Storfe

Behandling og metafylakse av luftveissykdom hos storfe (bovine respiratory disease – BRD) forårsaket av *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma bovis*. Det må ha blitt konstatert sykdom i gruppen før preparatet brukes.

Behandling av infeksiøs bovin keratokonjunktivitt (IBK) forårsaket av *Moraxella bovis*.

Gris

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner hos svin (swine respiratory disease – SRD) forårsaket av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Det må ha blitt konstatert sykdom i gruppen før preparatet brukes. Preparatet skal kun brukes til griser som forventes å vise sykdomstegn i løpet av 2–3 dager.

Sau

Behandling av tidlige stadier av infeksiøs pododermatitt (fotråte) forårsaket av virulent *Dichelobacter nodosus* som krever systemisk behandling.

3.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved overfølsomhet for makrolidantibiotika eller noen av hjelpestoffene.

3.4 Særlige advarsler

Kryssresistens er påvist mellom tulatromycin og andre makrolider i målpatogenet/-patogenene. Bruk av preparatet må vurderes nøye når sensitivitetstester har vist tolatromycinresistens, da effekten kan reduseres. Skal ikke gis samtidig med andre antibiotika med samme virkningsmekanisme, som for eksempel andre makrolider og linkosamider.

Sau

Effekten av antimikrobiell behandling av fotråte kan reduseres av andre faktorer, som våte omgivelser samt dårlig gårdsdrift. Behandling av fotråte skal derfor gjøres sammen med andre virkemidler i besetningen, for eksempel å sørge for tørre omgivelser.

Antimikrobiell behandling av godartet fotråte anses ikke som riktig behandlingsmetode. Tulatromycin viste begrenset effekt hos sauer med alvorlige kliniske symptomer eller kronisk fotråte, og skal derfor kun gis i tidlige stadier av fotråte.

3.5 Særlige forholdsregler for bruk

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

Bruk av preparatet skal basere seg på identifikasjon og resistensundersøkelser av målpatogenet/-patogenene. Hvis dette ikke er mulig, skal behandling være basert på epidemiologisk informasjon om målpatogener på gårdsnivå eller lokalt/regionalt nivå. Bruk av preparatet må følge offisielle og lokale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler.

Et antibiotikum med lavere risiko for å utvikle antimikrobiell resistens (lavere AMEG-kategori) bør brukes som første behandling dersom resistensundersøkelser indikerer sannsynlighet for effekt med denne fremgangsmåte. Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Tulatromycin er irriterende for øynene. Ved utilsiktet eksponering av øynene, skal disse straks skylles med rent vann.

Tulatromycin kan gi opphav til sensibilisering ved kontakt med huden, som resulterer i f.eks. rødhet i huden (erytem) og/eller dermatitt. Ved utilsiktet søl på hud, skal det aktuelle området vaskes umiddelbart med såpe og vann.

Vask hendene etter bruk.

Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Hvis det er mistanke om en overfølsomhetsreaksjon etter utilsiktet eksponering (gjenkjent av f.eks. kløe, pustevansker, elveblest, hevelse i ansiktet, kvalme, oppkast), bør passende behandling gis. Søk lege umiddelbart og vis pakningsvedlegget eller etiketten til legen.

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Storfe:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Hevelse på injeksjonsstedet ¹ , Fibrose på injeksjonsstedet ¹ , Blødning på injeksjonsstedet ¹ , Ødem på injeksjonsstedet ¹ , Reaksjoner på injeksjonsstedet ² , Smerte på injeksjonsstedet ³
---	---

¹ Kan vare i opptil 30 dager etter injeksjon.

² Reversible forandringer som økt blodtilførsel.

³ Forbigående

Gris:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Reaksjoner på injeksjonsstedet ^{1,2} , Fibrose på injeksjonsstedet ¹ , Blødning på injeksjonsstedet ¹ , Ødem på injeksjonsstedet ¹
---	--

¹ Kan vare i opptil 30 dager etter injeksjon.

² Reversible forandringer som økt blodtilførsel.

Sau:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Ubehag ¹
---	---------------------

¹ Forbigående, opphører i løpet av noen få minutter: Hoderisting, gnidning av injeksjonsstedet, rygge vekk.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den lokale representanten eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se også pakningsvedlegget for respektive kontaktinformasjon.

3.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt.

Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Laboratoriestudier i rotter og kaniner har ikke vist tegn på teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske effekter.

3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kjente.

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Storfe:

Subkutan bruk.

Det gis en subkutan engangsinjeksjon med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml preparat per 40 kg). Ved behandling av storfe over 300 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 7,5 ml på ett sted.

Gris:

Intramuskulær bruk.

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i halsmuskulaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml preparat per 40 kg).

Ved behandling av griser over 80 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 2 ml på ett sted.

Ved luftveisinfeksjoner anbefales det å behandle dyrene tidlig i sykdomsforløpet og deretter vurdere effekten av behandlingen i løpet av de neste 48 timene. Dersom de kliniske symptomene på luftveisinfeksjon vedvarer eller forverrer seg, eller dersom tilbakefall inntreffer, bør det skiftes til annen type antibiotika og behandles til symptomene er forsvunnet.

Sau:

Intramuskulær bruk.

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i halsmuskulaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml preparat per 40 kg).

For å kunne dosere korrekt er det viktig at dyrets kroppsvekt fastslås med så stor nøyaktighet som mulig.

Ved uttak av gjentatte doser fra flasken anbefales det å bruke en separat opptrekkskanyle eller en automatsprøyte for å unngå overdreven perforering av gummiproppen. Proppen kan punkteres trygt opptil 20 ganger.

3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

Hos storfe vil tre, fem eller ti ganger anbefalt dose gi forbigående symptomer knyttet til ubehag fra injeksjonsstedet, som for eksempel rastløshet, hoderisting, skraping med foten i bakken og kortvarig nedsatt fôrintak. Lavgradig myocardial degenerasjon har blitt observert hos storfe som har fått fem til seks ganger anbefalt dose.

Hos unge griser på ca. 10 kg, som fikk tre eller fem ganger den terapeutiske dosen, ble det observert forbigående symptomer knyttet til ubehag fra injeksjonsstedet, som for eksempel høylytt skriking og rastløshet. Halthet forekom også dersom injeksjonen ble gitt i et bakben.

Hos lam (ca. 6 uker gamle) ble det ved tre eller fem ganger anbefalt dose, observert forbigående symptomer knyttet til ubehag fra injeksjonsstedet, som for eksempel rygging, hoderisting, gnidning av injeksjonsstedet, legge seg ned og reise seg opp igjen, breking.

3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbakeholdelsestider

Storfe (slakt): 22 dager.

Gris (slakt): 13 dager.

Sau (slakt): 16 dager.

Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum.

Drektige dyr som skal produsere melk til konsum, skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

4.1 ATC vet-kode

QJ01FA94.

4.2 Farmakodynamikk

Tulatromycin er et semisyntetisk makrolid antibiotikum med opprinnelse i et fermenteringsprodukt. Det skiller seg fra mange andre makrolider gjennom å ha en lang virkningstid, noe som delvis kommer av dets tre aminogruupper. Tulatromycin er derfor plassert i den kjemiske undergruppen triamilider.

Makrolider er bakteriostatisk virkende antibiotika som inhiberer essensielle proteinsynteser gjennom å selektivt binde seg til bakterienes ribosomale RNA. Der stimulerer de til spaltning av peptidyl-tRNA fra ribosomene under translokasjonsprosessen.

Tulatromycin har *in vitro* effekt mot *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma bovis* samt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae*, dvs. de patogene bakterier som oftest er årsak til luftveisinfeksjoner hos henholdsvis storfe og gris. Hos noen isolater av *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae* er det funnet forhøyede verdier av minste hemmende konsentrasjon (MIC-verdier, minimum inhibitory concentration). *In vitro* effekt mot *Dichelobacter nodosus* (*vir*), dvs. den patogene bakterien som oftest er årsak til infeksjons pododermatitt (fotråte) hos sau, er påvist.

Tulatromycin har også *in vitro* effekt mot *Moraxella bovis*, dvs. den patogene bakterien som oftest er årsak til infeksjons bovin keratokonjunktivitt (IBK).

CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) har definert kliniske brytningspunkter for tulatromycin mot *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni* som stammer fra luftveiene hos storfe og *P. multocida* og *B. bronchiseptica* som stammer fra luftveiene hos gris ved ≤ 16 mcg/ml for følsomhet og ≥ 64 mcg/ml for resistens. For *A. pleuropneumoniae* som stammer fra luftveiene hos gris er brytningspunkt for følsomhet satt ved ≤ 64 mcg/ml. CLSI har også publisert kliniske brytningspunkter for tulatromycin basert på en diskdiffusjonsmetode (CLSI dokument VET08, 4. utgave, 2018). Det foreligger ingen kliniske brytningspunkter for *H. parasuis*. Verken EUCAST eller CLSI har utviklet standardmetoder for testing av antibakterielle midler mot veterinære *Mycoplasma*-arter, og dermed er det ikke definert noen tolkningskriterier.

Makrolidresistens kan utvikles gjennom mutasjoner i genene som koder for ribosomal RNA (rRNA) eller noen av de ribosomale proteinene; ved enzymmodifikasjon (metylering) av det spesifikke 23S rRNA, noe som generelt gir opphav til kryssresistens med linkosamider og gruppe B-streptograminer (MLS_B-resistens); ved enzymatisk inaktivering; eller ved makrolid effluks. MLS_B-resistens kan være arvelig eller induserbar. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan være overførbart i forbindelse med transposomer, plasmider, integrative og konjugative elementer. Videre økes *Mycoplasma*s genomiske plastisitet av den horisontale overføringen av store kromosomfragmenter.

I tillegg til de antimikrobielle egenskapene har tulatromycin vist immunmodulerende og antiinflammatorisk effekt i eksperimentelle studier. I polymorfnukleære celler (PMN; nøytrofiler) fra både storfe og gris induserer tulatromycin apoptose (programmert celledød) og fjerning av apoptotiske celler ved hjelp av makrofager. Det reduserer produksjonen av de proinflammatoriske mediatorne leukotrien B4 og CXCL-8 og induserer produksjon av det antiinflammatoriske og pro-oppløselige lipidlipoksin A4.

4.3 Farmakokinetikk

Hos storfe karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en subkutan engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) var på ca. 0,5 mikrogram/ml og oppnås ca. 30 min. etter at injeksjonen er gitt (T_{max}). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma. Det er også påvist at stoffet akkumuleres i betydelig grad i nøytrofile blodlegemer og i alveolære makrofager. *In vivo* konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma på ca. 90 timer.

Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40 % og distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) etter intravenøs administrasjon er 11 l/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos storfe er ca. 90 % etter subkutan administrasjon.

Hos gris karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) er på ca. 0,6 mikrogram/ml og oppnås ca. 30 min. etter at injeksjonen er gitt (T_{max}). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at stoffet akkumuleres i betydelig grad i nøytrofile blodlegemer og i alveolære makrofager. *In vivo* konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma på ca. 91 timer. Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40 % og distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) etter intravenøs administrasjon er 13,2 l/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos gris er ca. 88 % etter intramuskulær administrasjon.

Hos sau gir den farmakokinetiske profilen, etter en intramuskulær engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt, en maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) på 1,19 mikrogram/ml som oppnås ca. 15 minutter etter at injeksjonen er gitt (T_{max}), og en halveringstid ($t_{1/2}$) på ca. 69,7 timer. Proteinbindingsgraden er ca. 60–75 % og distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) etter intravenøs administrasjon er 31,7 l/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos sau er 100 % etter intramuskulær administrasjon.

5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 Relevante uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, skal dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.
Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager.

5.3 Oppbevaringsbetingelser

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

5.4 Indre emballasje, type og sammensetning

Fargeløst hetteglass av type I lukket med en propp av brombutylgummi med belegg av fluorpolymer og aluminiums- og plast-forsegling.
Gjennomskinnelig hetteglass med flere lag (plast) lukket med en propp av brombutylgummi med belegg av fluorpolymer og aluminiums- og plast-forsegling.

Pakningsstørrelser:

Pappeske med ett hetteglass i glass à 20 ml
Pappeske med ett plasthetteglass à 50 ml
Pappeske med ett plasthetteglass à 100 ml
Pappeske med ett plasthetteglass à 250 ml
Pappeske med ett plasthetteglass à 500 ml

Hetteglassene med 500 ml må ikke brukes til gris eller sau.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

6. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ceva Santé Animale

7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 2020

9. DATO FOR SISTE OPPDATERINGS AV PREPARATOMTALEN

10. RESEPTSTATUS

Preparat underlagt reseptplikt.

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).