

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS 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 hjälpämnena 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 råtta 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 tultatromycin 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 tultatromycin 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 tultatromycin visat sig ha immunomodulativ och antiinflammatorisk effekt i experimentella studier. I polymorfkärniga celler (neutrofiler) hos både nötkreatur och svin främjar tultatromycin apoptos (programmerad celledöd) och avlägsnandet av apoptopiska celler med hjälp av makrofager. Tultatromycin 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 tultatromycin 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 tultatromycin i lunghomogenat var betydligt högre än i plasma. Det finns starka bevis för påtaglig ackumulering av tultatromycin i neutrofiler och alveolära makrofager. *In-vivo*-koncentrationen av tultatromycin 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 oöppnad 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 destruktions 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

{MM/ÅÅÅÅ}

10. KLASSIFICERING AV DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLET

Receptbelagt läkemedel.

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas.
(<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).