

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

Hjelpestoff:

Monotioglyserol 5 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs til lys brungul eller svakt rosa oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Storfe, gris og sau.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Storfe

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

Gris

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner hos svin (swine respiratory disease – SRD) forårsaket av tulatromycinsensitive *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Det må ha blitt konstatert sykdom i gruppen før produktet brukes. Veterinærpreparatet skal kun brukes til griser som forventes å vise sykdomstegn i løpet av 2–3 dager.

Sau

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Kryssresistens med andre makrolider forekommer. 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.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Bruk av veterinærpreparatet skal basere seg på resistensundersøkelser av bakterier isolert fra dyret som skal behandles. Hvis dette ikke er mulig, skal behandling være basert på lokal (regionalt nivå, gårdsnivå) epidemiologisk informasjon om målbakteriers følsomhet. Ved bruk av produktet skal det tas hensyn til offisielle og lokale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler.

Bruk av produktet på en måte som avviker fra anvisningene i preparatomtalen kan øke utbredelsen av tulatromycinresistente bakterier og kan redusere effekten av behandling med andre makrolider, linkosamider og gruppe B-streptograminer pga. muligheten for kryssresistens. Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

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.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Etter subkutan administrasjon av veterinærpreparatethos storfe er det svært vanlig med en forbigående smertereaksjon og en lokal hevelse på injeksjonsstedet som kan vare i opptil 30 dager. Dette er bivirkninger som ikke er sett ved intramuskulær bruk til gris og sau.

Patomorfologiske reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert reversible forandringer som økt blodtilførsel, ødem, fibrose og blødning) er svært vanlige i ca. 30 dager etter injeksjonen hos storfe og gris.

Hos sau er forbigående symptomer på ubehag (hoderisting, gnidning av injeksjonsstedet, rygge vekk) svært vanlige etter intramuskulær injeksjon. Disse symptomene opphører i løpet av noen få minutter.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)

- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

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

Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kjente.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Storfe

Subkutan bruk.

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

For å kunne dosere korrekt er det viktig at dyrets kroppsvekt fastslås med så stor nøyaktighet som mulig, slik at man unngår underdosering.

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.

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

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.

4.11 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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, makrolider. ATC vet-kode: QJ01FA94.

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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 aminogrupper. 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 spalting av peptidyl-tRNA fra ribosomene under translokasjonsprosessen.

Tulatromycin har *in vitro* effekt mot *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* samt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*, 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 µg/ml for følsomhet og ≥ 64 µg/ml for resistens. For *A. pleuropneumoniae* som stammer fra luftveiene hos gris er brytningspunkt for følsomhet satt ved ≤ 64 µg/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 Mycoplasmas 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 mediatorene leukotrien B4 og CXCL-8 og induserer produksjon av det antiinflammatoriske og pro-oppløselige lipidlipoksin A4.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Monotioglyserol
Propylenglykol
Sitronsyre
Saltsyre, fortynnet (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Relevante uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.

Holdbarhet etter anbrudd av hetteglasset: 28 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 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 1 hetteglass i glass à 20 ml

Pappeske med 1 plasthetteglass à 50 ml

Pappeske med 1 plasthetteglass à 100 ml

Pappeske med 1 plasthetteglass à 250 ml

Pappeske med 1 plasthetteglass à 500 ml

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/2/20/251/001-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 2020

10 OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>).

FORBUD MOT SALG, UTLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Tulaven 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til gris

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Tulatromycin 25 mg

Hjelpestoff:

Monotioglyserol 5 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs til lys brungul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Gris.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Kryssresistens med andre makrolider forekommer. Skal ikke gis samtidig med andre antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme, som for eksempel makrolider og linkosamider.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Bruk av veterinærpreparatet basere seg på resistenstesting av bakterier isolert fra dyret som skal behandles. Hvis dette ikke er mulig, skal behandling være basert på lokal (regionalt nivå, gårdsnivå) epidemiologisk informasjon om målbakteriers følsomhet.

Ved bruk av produktet skal det tas hensyn til offisielle og lokale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler.

Bruk av produktet på en måte som avviker fra anvisningene i preparatomtalen kan øke utbredelsen av tulatromycinresistente bakterier og kan redusere effekten av behandling med andre makrolider.

linkosamider og gruppe B-streptograminer pga. muligheten for kryssresistens. Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

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.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Patomorfologiske reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert reversible forandringer som økt blodtilførsel, ødem, fibrose og blødning) er å finne i ca. 30 dager etter injeksjonen.

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Laboratoriestudier i rotter og kaniner har ikke vist tegn på teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske effekter. Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kjente..

4.9 Dosering og tilførselsvei

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i halsmuskulaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml per 10 kg).

Ved behandling av griser over 40 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 4 ml på ett sted.

I forbindelse med alle 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.

For å kunne dosere korrekt er det viktig at dyrets kroppsvekt fastslås med så stor nøyaktighet som mulig, slik at man unngår underdosering. Ved uttak av gjentatte doser fra flasken anbefales det å bruke en separat opptrekkskanyyle eller en automatsprøyte for å unngå overdreven perforering av gummiproppen. Proppen kan punkteres trygt opptil 20 ganger.

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

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.

4.11 Tilbakeholdelsestider

Slakt: 13 dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, makrolider.
ATC vet-kode: QJ01FA94.

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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 aminogrupper. 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 spalting av peptidyl-tRNA fra ribosomene under translokasjonsprosessen.

Tulatromycin har *in vitro* effekt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*, dvs. de patogene bakteriene som oftest er årsak til luftveisinfeksjoner hos gris. Hos noen isolater av *Actinobacillus pleuropneumoniae* er det funnet forhøyede verdier av minste hemmende konsentrasjon (MIC-verdier, minimum inhibitory concentration).

CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) har definert kliniske brytningspunkter for tulatromycin mot *P. multocida* og *B. bronchiseptica* som stammer fra luftveiene hos gris ved ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ for følsomhet og ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ for resistens. For *A. pleuropneumoniae* som stammer fra luftveiene hos gris er brytningspunkt for følsomhet satt ved ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. 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 *Mycoplasmas* 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 gris induserer tulatromycin apoptose (programmert celledød) og fjerning av apoptotiske celler ved hjelp av makrofager. Det reduserer produksjonen av de proinflammatoriske mediatorene leukotrien B4 og CXCL-8 og induserer produksjon av det antiinflammatoriske og pro-oppløselige lipidlipoksin A4.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

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 ($C_{\max}$) var 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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Monotioglyserol
Propylenglykol
Sitronsyre
Saltsyre, fortynnet (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Relevante uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.
Holdbarhet etter anbrudd av hetteglasset: 28 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

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

Pakningsstørrelser:

Pappeske med 1 plasthetteglass à 50 ml
Pappeske med 1 plasthetteglass à 100 ml
Pappeske med 1 plasthetteglass à 250 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/2/20/251/006-008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 2020

10 OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>).

FORBUD MOT SALG, UTLIVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. MRL-STATUS**
- D. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Ceva Santé Animale
10, avenue de La Ballastière
33500 Libourne
FRANKRIKE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Veterinærpreparatet er underlagt reseptplikt.

C. MRL-STATUS

Virkestoff i Tulaven er tillatt virkestoff som beskrevet i tabell 1 i vedlegget til Rådsforordning (EU) nr. 37/2010:

Farmakologisk aktivt virkestoff	Restmarkør	Dyreart	MRL	Målvev	Andre forholdsregler	Terapeutisk klassifisering
Tulatromycin	(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-etyl-3,4,10,13-tetrahydroksy-3,5,8,10,12,14-hexametyl-11-[[3,4,6-trideoksy-3-(dimetylamin o)-β-D-xylohexopyranosyl]oksy]-1-oxa-6-azacyklopentadecan-15-one, uttrykt som tulatromycin ekvivalenter	Sau, geit	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Muskel Fett Lever Nyre	Ikke tillatt brukt til dyr som produserer melk til konsum.	Anti-smittestoffer / antibiotika
		Storfe	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Muskel Fett Lever Nyre		
		Gris	800 µg/kg 300 µg/kg 4000 µg/kg 8000 µg/kg	Muskel Hud og fett i naturlige proporsjoner Lever Nyre		

Hjelpestoffer angitt i pkt. 6.1 i preparatomtalen er enten tillatte innholdsstoffer som i henhold til tabell 1 i vedlegget til Rådsforordning (EU) nr. 37/2010 ikke trenger MRL eller de anses å være utenfor virkeområdet for forordning (EF) nr. 470/2009 når de brukes som i dette veterinærpreparatet.

D. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Krav til legemiddelovervåkning:

PSUR-innsendelser skal synkroniseres og sendes inn med samme hyppighet som referanseproduktet.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Pappeske (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Tulatromycin: 100 mg/ml

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Storfe, gris og sau

6. INDIKASJON(ER)**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Storfe: subkutan bruk.
Gris og sau: intramuskulær bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Tilbakeholdelsestider:
Slakt:
Storfe: 22 dager.
Gris: 13 dager.
Sau: 16 dager.
Preparatet er ikke godkjent for lakterende dyr som produserer melk til konsum.

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

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

10. UTLØPSDATO

EXP: {måned/år}

Etter anbrudd brukes innen 28 dager.

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTOLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

16. 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)

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Pappeske (500 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Tulaven 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe
tulatromycin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Tulatromycin: 100 mg/ml

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

500 ml

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Storfe

6. INDIKASJON(ER)**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Tilbakeholdelsestid:
Slakt: 22 dager.
Preparatet er ikke godkjent for lakterende storfe som produserer melk til konsum.
Drektige kuer eller kviger som skal produsere melk til konsum, skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

10. UTLØPSDATO

EXP: {måned/år}

Etter anbrudd brukes innen 28 dager.

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTOLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)
--

EU/2/20/251/005

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**Hetteglass (plast) (100 ml / 250 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Tulatromycin: 100 mg/ml

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

100 ml
250 ml

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Storfe, gris og sau

6. INDIKASJON(ER)**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Storfe: s.c.
Gris og sau: i.m.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Tilbakeholdelsestider:
Slakt:
Storfe: 22 dager.
Gris: 13 dager.
Sau: 16 dager.

Preparatet er ikke godkjent for lakterende dyr som produserer melk til konsum.
Drektige dyr som skal produsere melk til konsum, skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

10. UTLØPSDATO

EXP: {måned/år}

Etter anbrudd brukes innen 28 dager.

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER**12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE****13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTOLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT**

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

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

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

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Hetteglass (plast - 500 ml)

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Tulaven 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe
tulatromycin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Tulatromycin: 100 mg/ml

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

500 ml

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Storfe

6. INDIKASJON(ER)**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Tilbakeholdelsestid:
Slakt: 22 dager.
Preparatet er ikke godkjent for lakterende storfe som produserer melk til konsum.
Drektige kuer eller kviger som skal produsere melk til konsum, skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

10. UTLØPSDATO

EXP: {måned/år}

Etter anbrudd brukes innen 28 dager.

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER**12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE****13. TEKSTEN ”TIL DYR” OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UMLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT**

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN “OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN”

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/2/20/251/005

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**Hetteglass (20 ml – glass / 50 ml – plast)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

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

2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)

Tulatromycin: 100 mg/ml

3. PAKNINGSTØRRELSE ANGITT SOM VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 ml
50 ml

4. ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Storfe: s.c.
Gris og sau: i.m.

5. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Tilbakeholdelsestider:
Slakt:
Storfe: 22 dager.
Gris: 13 dager.
Sau: 16 dager.
Preparatet er ikke godkjent for lakterende dyr som produserer melk til konsum.

6. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

7. UTLØPSDATO

EXP: {måned/år}

Etter anbrudd brukes innen 28 dager.

8. TEKSTEN ”TIL DYR”

Til dyr.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Pappeske (50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Tulaven 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til gris
tulatromycin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Tulatromycin: 25 mg/ml

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

50 ml
100 ml
250 ml

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Gris

6. INDIKASJON(ER)**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Intramuskulær bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Tilbakeholdelsestid:
Slakt: 13 dager.

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

10. UTLØPSDATO

EXP:

Etter anbrudd brukes innen 28 dager.

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER**12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE**

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTOLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/2/20/251/006(50 ml)
EU/2/20/251/007 (100 ml)
EU/2/20/251/008(250 ml)

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Hetteglass (plast – 100 ml / 250 ml)

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Tulaven 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til gris
tulatromycin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Tulatromycin: 25 mg/ml

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

100 ml
250 ml

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Gris

6. INDIKASJON(ER)**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Intramuskulær bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Tilbakeholdelsestid:
Slakt: 13 dager.

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

10. UTLØPSDATO

EXP: {måned/år}

Etter anbrudd brukes innen 28 dager

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER**12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE****13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTOVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT**

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/2/20/251/007 (100 ml)

EU/2/20/251/008 (250 ml)

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**Hetteglass (plast – 50 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Tulaven 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til gris
tulatromycin

2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)

Tulatromycin: 25 mg/ml

3. PAKNINGSTØRRELSE ANGITT SOM VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 ml

4. ADMINISTRASJONSVEI(ER)

i.m.

5. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Tilbakeholdelsestid:
Slakt: 13 dager.

6. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

7. UTLØPSDATO

EXP: {måned/år}
Etter anbrudd brukes innen 28 dager.

8. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr.

B. PAKNINGSVEDLEGG

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

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frankrike

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

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

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Tulatromycin: 100 mg

Hjelpestoff:

Monotioglyserol: 5 mg

Klar, fargeløs til lys brungul eller svakt rosa oppløsning

4. INDIKASJON(ER)

Storfe

Behandling og metafylakse av luftveissykdom hos storfe (bovine respiratory disease – BRD) forårsaket av tulatromycinsensitive *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Det må ha blitt konstatert sykdom i gruppen før produktet benyttes. Behandling av infeksiøs bovin keratokonjunktivitt (IBK) forårsaket av tulatromycinsensitiv *Moraxella bovis*.

Gris

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner hos svin (swine respiratory disease – SRD) forårsaket av tulatromycinsensitive *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Det må ha blitt konstatert sykdom i gruppen før produktet brukes. Veterinærpreparatet skal kun brukes til griser som forventes å vise sykdomstegn i løpet av 2–3 dager.

Sau

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

5. KONTRAINDIKASJONER

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

6. BIVIRKNINGER

Etter subkutan administrasjon av veterinærpreparatethos storfe er det svært vanlig med en forbigående smertereaksjon og en lokal hevelse på injeksjonsstedet som kan vare i opptil 30 dager. Dette er bivirkninger som ikke er sett ved intramuskulær bruk til gris og sau.

Patomorfologiske reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert reversible forandringer som økt blodtilførsel, ødem, fibrose og blødning) er svært vanlige i ca. 30 dager etter injeksjonen hos storfe og gris.

Hos sau er forbigående symptomer på ubehag (hoderisting, gnidning av injeksjonsstedet, rygge vekk) svært vanlige etter intramuskulær injeksjon. Disse symptomene opphører i løpet av noen få minutter.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at legemidlet ikke har virket, bør dette meldes til din veterinær.

7. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Storfe, gris og sau.

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG -TILFØRSELSMÅTE

Storfe

Subkutan bruk.

Det gis en subkutan engangsinjeksjon med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml 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 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.

Sau

Intramuskulær bruk.

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

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

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.

For å kunne dosere korrekt er det viktig at dyrets kroppsvekt fastslås med så stor nøyaktighet som mulig, slik at man unngår underdosering. 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.

10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

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.

11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på esken eller hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Holdbarhet etter åpning av beholderen: 28 dager.

12. SPESIELLE ADVARSLER

Spesielle advarsler for de enkelte målarter:

Kryssresistens med andre makrolider forekommer. Skal ikke gis samtidig med andre antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme, som for eksempel 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.

Særlige forholdsregler for bruk til dyr:

Bruk av veterinærpreparatet skal basere seg på resistenstesting av bakterier isolert fra dyret som skal behandles. Hvis dette ikke er mulig, skal behandling være basert på lokal (regionalt nivå, gårdsnivå) epidemiologisk informasjon om målbakteriers følsomhet.

Ved bruk av produktet skal det tas hensyn til offisielle og lokale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler.

Bruk av produktet på en måte som avviker fra anvisningene gitt i preparatomtalen kan øke utbredelsen av tulatromycinresistente bakterier og kan redusere effekten av behandling med andre makrolider, linkosamider og gruppe B-streptograminer pga. muligheten for kryssresistens. Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet:

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.

Direktighet og diegiving:

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

Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under direktighet og diegiving er ikke klarlagt.

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

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Ingen kjente.

Overdosering (symptomer, førstehjelp, 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 fôrinntak. 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.

Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

13. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Legemidler må ikke slippes ut i avløpsvann eller kastes i husholdningsavfall

Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene er med på å beskytte miljøet.

14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu/>.

15. YTTERLIGERE INFORMASJON

Pakningsstørrelser

Pappeske med 1 hetteglass i glass à 20 ml

Pappeske med 1 plasthetteglass à 50 ml

Pappeske med 1 plasthetteglass à 100 ml

Pappeske med 1 plasthetteglass à 250 ml

Pappeske med 1 plasthetteglass à 500 ml

Hetteglassene med 500 ml må ikke brukes til gris eller sau.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

PAKNINGSVEDLEGG
Tulaven 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til gris

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frankrike

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Tulaven 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til gris
tulatromycin

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Tulatromycin: 25 mg

Hjelpestoff:

Monotioglyserol: 5 mg

Klar, fargeløs til lys brungul oppløsning

4. INDIKASJON(ER)

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner hos svin (swine respiratory disease – SRD) forårsaket av tulatromycinsensitive *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Det må ha blitt konstatert sykdom i gruppen før produktet brukes. Veterinærpreparatet skal kun brukes til griser som forventes å vise sykdomstegn i løpet av 2–3 dager.

5. KONTRAINDIKASJONER

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

6. BIVIRKNINGER

Patomorfologiske reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert reversible forandringer som økt blodtilførsel, ødem, fibrose og blødning) er å finne i ca. 30 dager etter injeksjonen.

Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at legemidlet ikke har virket, bør dette meldes til din veterinær.

7. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Gris.

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG -TILFØRSELSMÅTE

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i halsmuskulaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml per 10 kg).

Ved behandling av griser over 40 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 4 ml på ett sted.

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

For alle 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.

For å kunne dosere korrekt er det viktig at dyrets kroppsvekt fastslås med så stor nøyaktighet som mulig, slik at man unngår underdosering. 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.

10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Slakt: 13 dager.

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på esken eller hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Holdbarhet etter åpning av beholderen: 28 dager.

12. SPESIELLE ADVARSLER

Spesielle advarsler for de enkelte målarter:

Kryssresistens med andre makrolider forekommer. Skal ikke gis samtidig med andre antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme, som for eksempel makrolider og linkosamider.

Særlige forholdsregler for bruk til dyr:

Bruk av veterinærpreparatet skal basere seg på resistensundersøkelser av bakterier isolert fra dyret som skal behandles. Hvis dette ikke er mulig, skal behandling være basert på lokal (regionalt nivå, gårdsnivå) epidemiologisk informasjon om målbakteriers følsomhet.

Ved bruk av produktet skal det tas hensyn til offentlig og lokal antibiotikapolitikk. Bruk av produktet på en måte som avviker fra anvisningene i preparatomtalen kan øke utbredelsen av tulatromycinresistente bakterier og kan redusere effekten av behandling med andre makrolider,

linkosamider og gruppe B-streptograminer pga. muligheten for kryssresistens. Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet:

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.

Drektighet og diegiving:

Laboratoriestudier i rotter og kaniner har ikke vist tegn på teratogene, føtotoxiske eller maternotoksiske effekter. Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Ingen kjente.

Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter):

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.

Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

13. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Legemidler må ikke slippes ut i avløpsvann eller kastes i husholdningsavfall. Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med legemidler som ikke lenger brukes.. Disse tiltakene er med på å beskytte miljøet.

14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu/>.

15. YTTERLIGERE INFORMASJON

Pakningsstørrelser

Pappeske med 1 plasthetteglass à 50 ml

Pappeske med 1 plasthetteglass à 100 ml

Pappeske med 1 plasthetteglass à 250 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.