

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Tulieve, 100 mg/ml süstelahus veistele, sigadele ja lammastele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab:

Toimeained:

Tulatomütsiin 100 mg

Abiained:

Abiainete ja muude koostisosade kvalitatiivne koostis	Kvantitatiivne koostis, kui see teave on oluline veterinaarravimi nõuetekohaseks manustamiseks
Sidrunhape (E330)	19,2 mg
Monotioglütserool	5 mg
Propüleenglükool	
Soolhape kontsentreeritud (pH reguleerimiseks)	
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)	
Süstevesi	

Selge värvitu kuni kergelt kollane lahus.

3. KLIINILISED ANDMED

3.1 Loomaliigid

Veis, siga, lammas.

3.2 Näidustused loomaliigiti

Veis

Tulatomütsiini suhtes tundlike *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*’ega seotud veiste respiratoorhaiguse (BRD) ravi ja metafülaktika. Enne selle veterinaarravimi kasutamist tuleb kindlaks teha haiguse olemasolu karjas.

Tulatomütsiini suhtes tundliku *Moxarella bovis*’ega seotud nakkusliku veiste keratokonjunktiviidi (IBK) ravi.

Siga

Tulatomütsiini suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica*’ga seotud sigade respiratoorhaiguse (SRD) ravi ja metafülaktika. Enne selle veterinaarravimi kasutamist tuleb kindlaks teha haiguse olemasolu karjas. Veterinaarravimit tuleb kasutada ainult sel juhul, kui sigadel eeldatakse haiguse ilmnemist 2...3 päeva jooksul.

Lammas

Virulentse *Dichelobacter nodosus*'ega seotud süsteemset ravi vajava nakkusliku pododermatiidi (sõramädaniku) varajaste staadiumite ravi.

3.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada ülitundlikkuse korral toimeaine, teiste makroliidantibiootikumide või ravimi ükskõik milliste abiainetega suhtes.

3.4 Erihoiatused

Esineb ristresistentsust teiste makroliididega. Mitte kasutada samaaegselt teiste sarnase toimemehhanismiga antimikroobsete ainete või teiste makroliidide või linkosamiidide.

Lammas

Sõramädaniku antimikroobse ravi tõhusust võivad vähendada teised tegurid, nt niisked keskkonnatingimused, samuti farmi sobimatu majandamine. Sõramädaniku ravi peab seega toimuma koos teiste karjapidamismeetmetega, näiteks kuiva keskkonna tagamisega.

Healoomulise sõramädaniku antibiootikumravi ei peeta asjakohaseks. Raskete kliiniliste tunnustega või kroonilise sõramädanikuga lammastel näitas tulatromütsiini piiratud tõhusust ning seetõttu tuleb ravimit kasutada ainult sõramädaniku varajases staadiumis.

3.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud ohutuks kasutamiseks loomaliikidel

Veterinaarravimi kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringutel. Kui see pole võimalik, peab ravi põhinema kohalikel (piirkonna, farmi) epidemioloogilistel andmetel bakterite tundlikkuse kohta.

Veterinaarravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke riiklikke ja piirkondlikke antimikroobse ravi printsiipe.

Veterinaarravimi kasutamine erinevalt ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatud juhistest võib suurendada tulatromütsiini suhtes resistentsete bakterite levikut ning vähendada ravi efektiivsust teiste makroliidide, linkosamiidide ja B grupi streptogramiinidega võimaliku ristresistentsuse tõttu.

Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb kohe alustada sobivat ravi.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Tulatromütsiin põhjustab silmade ärritust. Juhuslikul ravimi silma sattumisel loputada silmi kohe puhta veega.

Tulatromütsiin võib kokkupuutel nahaga põhjustada ülitundlikkust, mille puhul tekib nt nahapunetus (erüteem) ja/või dermatiit. Juhuslikul ravimi sattumisel nahale pesta nahka kohe seebi ja veega.

Pärast kasutamist pesta käed.

Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Kui juhusliku kokkupuute tagajärjel esineb ülitundlikkusreaktsiooni (mille tunnused on nt sügelus, hingamisraskused, kublaline lööve, näo paistetus, iiveldus, oksendamine) kahtlus, tuleb alustada sobivat ravi. Pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Ettevaatusabinõud keskkonna kaitseks

Ei rakendata.

3.6 Kõrvaltoimed

Veis

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):	Süstekoha turse ¹ , süstekoha fibroos ¹ , süstekoha veritsus ¹ , süstekoha ödeem ¹ , süstekoha reaktsioon ² , süstekoha valu ³
--	---

¹ Võib püsida kuni 30 päeva pärast süstimist.

² Vedeliku kogunemisega seotud pöörduvad muutused.

³ Mööduv.

Siga:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10- st ravitud loomast):	Süstekoha reaktsioon ^{1,2} , süstekoha fibroos ¹ , süstekoha veritsus ¹ , süstekoha ödeem ¹
---	--

¹ Võib püsida kuni 30 päeva pärast süstimist.

² Vedeliku kogunemisega seotud pöörduvad muutused.

Lammas:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10- st ravitud loomast):	Ebamugavustunne ¹
---	------------------------------

¹ Mööduv, laheneb mõne minuti jooksul: pea raputamine, süstekoha hõõrumine, tagurdamine.

Kõrvaltoimetest teatamine on oluline. See võimaldab veterinaarravimi ohutuse pidevat jälgimist. Teatised tuleb eelistatavalt veterinaararsti kaudu saata müügiloa hoidjale või tema kohalikule esindajale või riikliku teavitussüsteemi kaudu riigi pädevale asutusele. Vastavad kontaktandmed on pakendi infolehes.

3.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Tiinus ja laktatsioon

Veterinaarravimi ohutus tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole tõestatud.

Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel ei ole näidanud teratogeenset, fetotoksilist või maternotoksilist toimet.

3.8 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole teada.

3.9 Manustamisviis ja annustamine

Subkutaanne manustamine (veised).

Intramuskulaarne manustamine (sead, lambad).

Veis

Ühekordne subkutaanne manustamine 2,5 mg tulatromütsiini 1 kg kehamassi kohta (1 ml veterinaarravimit 40 kg kehamassi kohta). Rohkem kui 300 kg kaaluvatel veistel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks üle 7,5 ml.

Siga

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaelapiirkonda 2,5 mg tulatromütsiini 1 kg kehamassi kohta (1 ml veterinaarravimit 40 kg kehamassi kohta).

Rohkem kui 80 kg kaaluvatel sigadel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks üle 2 ml.

Kõigi respiratoorhaiguste korral on soovitatav ravida loomi haiguse algusjärgus ja hinnata ravivastust 48 tunni jooksul pärast manustamist. Kui respiratoorhaiguse kliinilised nähud jätkuvad või tugevnevad, või toimub relaps, tuleb ravi muuta kasutades teist antibiootikumi ja jätkata kuni kliinilised nähud kaovad.

Lammas

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaelapiirkonda 2,5 mg tulatromütsiini 1 kg kehamassi kohta (1 ml veterinaarravimit 40 kg kehamassi kohta).

Õige annuse tagamiseks tuleb võimalikult täpselt kindlaks määrata looma kehamass.

Mitmekordseks ravimi võtmiseks viaalist on soovitatav kasutada aspiratsiooninõela või mitmeannuselise süstalt, et vältida korgi liigset läbistamist. 50 ml ja 100 ml viaali korki võib turvaliselt läbistada kuni 52 korda. 250 ml, 500 ml ja 1000 ml viaali korki võib turvaliselt läbistada kuni 80 korda.

3.10 Üleannustamise sümptomid (esmaabi ja antidoodid, vajadusel)

Pärast kolme-, viie- või kümnekordse soovitatava annuse manustamist veistele täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte nagu rahutus, pearaputamine, maapinna kraapimine ja lühiajaline sööda tarbimise vähenemine. Viie- kuni kuuekordse soovitatava annuse manustamisel veistele täheldati kergekujulist südamelihase degeneratsiooni.

Kolme- või viiekordse raviannuse saanud umbes 10 kg kaaluvatel noorsigadel täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte nagu liigne häälitsemine ja rahutus.

Samuti täheldati longet kui süstekohaks oli tagajalg.

Pärast kolme- või viiekordse soovitatava annuse manustamist lammastele (ligikaudu 6-nädala vanused) täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte, tagurpidi käimine, pearaputamine, süstekoha hõõrumine, pikali heitmine ja püsti tõusmine, määgimine.

3.11 Kasutamise eripiirangud ja kasutamise eritingimused, sealhulgas mikroobi- ja parasiidivastaste veterinaarravimite kasutamise piirangud, et vähendada resistentsuse tekke riski

Ei rakendata.

3.12 Keeluajad

Veis (lihale ja söödavatele kudede): 22 päeva.

Siga (lihale ja söödavatele kudede): 13 päeva.

Lammas (lihale ja söödavatele kudede): 16 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada tiinetel loomadel, kelle piima kavatakse tarvitada inimtoiduks, 2 kuud enne oodatavat poegimist.

4. FARMAKOLOOGILINE TEAVE

4.1 ATCvet kood:

4.2 Farmakodünaamika

Tulatromütsiin on käärimissaadusest pärinev poolsünteetiline makroliidantibiootikum. See erineb paljudest teistest makroliididest pika toimeaja poolest, mis on osaliselt tingitud kolmest amiinrühmast, mille tõttu see kuulub keemiliselt triamiliidide alamklassi.

Makroliidid on bakteriostaatilistest toimivad antibiootikumid, mis seonduvad valikuliselt bakteriaalse ribosoomi RNA-ga, pärssides sel moel asendamatute valkude biosünteesi. Toime aluseks on peptidüül-tRNA ribosoomist eraldamise soodustamine translokatsiooni protsessis.

Tulatromütsiini on *in vitro* toime *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*'e vastu, samuti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*'i ja *Bordetella bronchiseptica* vastu, mis on kõige sagedamini vastavalt veiste ja sigade respiratoorhaigustega seostatavad patogeenid. Mõnedel *Histophilus somni* ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* isoleeritud tüvedel on täheldatud minimaalse inhabeeriva kontsentratsiooni (MIK) suurenenud väärtusi. Demonstreeritud on *in vitro* toime bakteriaalse patogeeni *Dichelobacter nodosus* (*vir*) vastu, mida on kõige sagedamini seostatud nakkusliku pododermatiidiga (sõramädanik) lammastel.

Tulatromütsiini on ka *in vitro* toime bakteriaalse patogeeni *Moraxella bovis*'e vastu, mida kõige sagedamini seostatakse nakkusliku veiste keratokonjunktiviidiga (IBK).

Kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituut (CLSI) on veiste hingamisteedest pärineva *M. haemolytica*, *P. multocida* ja *H. somni* ning sigade hingamisteedest pärineva *P. multocida* ja *B. bronchiseptica* tulatromütsiini kliiniliste piirmäärade tõlgendamiseks seadnud kriteeriumid, kus väärtus $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ tähendab patogeeni tundlikkust ja $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistentset patogeeni. Sigade hingamisteedest pärineva *A. pleuropneumoniae* tundlikkuse piirmäär on $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI on avaldanud ka diskdifusiooni meetodil tulatromütsiini piirmäärad (CLSI dokument VET08, 4. väljaanne, 2018). Kliinilised piirmäärad *H. parasuis*'i kohta puuduvad. EUCAST ega CLSI ei ole välja töötanud standardmeetodeid antibakteriaalsete ainete toime katsetamiseks veterinaarsete *Mycoplasma* liikide suhtes ja seetõttu puuduvad vastavad tõlgendamiskriteeriumid.

Resistentsus makroliidide suhtes võib areneda mutatsioonide tõttu, mis kodeerivad ribosoomi RNA-d (rRNA) või mõningaid ribosoomivalke; samuti ribosoomi RNA 23S sihtkoha ensümaatilise modifikatsiooni (metülatiooni) tõttu, mis tavaliselt põhjustab ristiresistentsuse linkosamiidide ja B grupi streptogramiinidega (MLS_B resistentsus); ning ensümaatilise inaktiveerimise või makroliidi väljavoolu tõttu. MLS_B resistentsus võib olla konstitutiivne või indutseeritav. Resistentsus võib olla kromosomaalne või plasmiidkodeeritud ja võib seoses transposoonide, plasmiidide, integratiivsete ning konjugatiivsete elementidega olla ülekantav. *Mycoplasma* genoomset plastilisust võib lisaks suurendada ka suurte kromosomaalsete fragmentide horisontaalne ülekandumine.

Lisaks antimikroobsetele omadustele on eksperimentaalsetes uuringutes demonstreeritud tulatromütsiini immuunmoduleerivat ja põletikuvastast toimet. Tulatromütsiin soodustab nii veiste kui ka sigade polümorfonukleaarsetes rakkudes (PMN; neutrofiilid) apoptoosi (programmeeritud rakkude surm) ja apoptootiliste rakkude eemaldamist makrofaagide poolt. See vähendab proinflammatoorsete mediaatorite leukotrieen B4 ja CXCL-8 tootmist ja kutsus esile põletikuvastase ja kudede taastumist toetava lipiidi lipoksiin A4 tootmist.

4.3 Farmakokineetika

Veistel iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetilist profiili ühekordsel subkutaansel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamaassi kohta kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes hea jaotuvus ning aeglane eritumine. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas oli ligikaudu 0,5 $\mu\text{g/ml}$; see saabus ligikaudu 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsu homogeneaadis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatromütsiini märkimisväärne akumulatsioon neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole

tulatomütsiini *in vivo* kontsentratsioon kopsu infektsioonikoldes teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime nõrgenemine poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) plasmas 90 tundi. Seundumine plasmavalkudega oli väike, ligikaudu 40%. Jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis (V_{ss}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 11 l/kg. Tulatomütsiini biosaadavus pärast subkutaanset manustamist veistel oli ligikaudu 90%.

Sigadel iseloomustas tulatomütsiini farmakokineetilist profiili ühekordsel intramuskulaarsel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta samuti kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes hea jaotuvus ning aeglane eritumine. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas oli ligikaudu 0,6 µg/ml; see saavutati ligikaudu 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatomütsiini kontsentratsioonid kopsu homogeneeritud olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatomütsiini märkimisväärne akumulatsioon neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatomütsiini *in vivo* kontsentratsioon kopsu infektsioonikoldes teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime nõrgenemine poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) plasmas 91 tundi. Seundumine plasmavalkudega oli väike, ligikaudu 40%. Jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis (V_{ss}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 13,2 l/kg. Tulatomütsiini biosaadavus pärast intramuskulaarset manustamist sigadel oli ligikaudu 88%.

Lammastel saabus ühekordsel intramuskulaarsel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta tulatomütsiini farmakokineetilise profiili maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas 1,19 µg/ml 15 minuti jooksul pärast manustamist (T_{max}); poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) plasmas oli 69,7 tundi. Seundumine plasmavalkudega oli ligikaudu 60...75%. Jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis (V_{ss}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 31,7 l/kg. Tulatomütsiini biosaadavus pärast intramuskulaarset manustamist lammastel oli 100%.

5. FARMATSEUTILISED ANDMED

5.1 Kokkusobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

5.2 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aastat
Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

5.3 Säilitamise eritingimused

Klaasviaalid: veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.
HDPE viaalid: hoida temperatuuril kuni 30 °C.

5.4 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalid või suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) plastikust vaheseinaga valtskorgiga viaalid, mis on suletud I tüüpi bromobutüülkummist punnkorgiga ja kaetud alumiiniumist kattega.

Pakendi suurused

Pappkarp, milles 1 viaal 50 ml.
Pappkarp, milles 1 viaal 100 ml.
Pappkarp, milles 1 viaal 250 ml.
Pappkarp, milles 1 viaal 500 ml.
Pappkarp, milles 1 viaal 1 l.

1-liitrised viaalid on saadaval ainult HDPE pakendis.

500 ml ja 1-liitriseid viaale ei tohi kasutada sigadel ja lammastel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

5.5 Erinõuded kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga.

Kasutamata jäänud veterinaarravimi või selle jäätmete hävitamiseks kasutada kohalikele nõuetele vastavaid ravimite ringlusest kõrvaldamise skeeme ja veterinaarravimile kehtivaid kogumissüsteeme.

6. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Norbrook Laboratories (Ireland) Ltd.

7. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

2232

8. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 31.03.2020

9. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE VIIMASE LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2025

10. VETERINAARRAVIMITE KLASSIFIKATSIOON

Retseptiravim.

Üksikasjalik teave selle veterinaarravimi kohta on liidu ravimite andmebaasis (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).