

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Tulieve 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene:

Principio attivo:

Tulatromicina 100 mg

Eccipienti:

Acido citrico (E330) 19,2 mg

Monotioglicerolo 5 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Bovini, suini e ovini

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Bovini

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del bovino (BRD) associata a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* sensibili alla tulatromicina. Prima che il prodotto venga utilizzato deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo.

Trattamento della cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK) associata a *Moraxella bovis* sensibile alla tulatromicina.

Suini

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino (SRD) associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* sensibili alla tulatromicina. Prima che il prodotto venga utilizzato deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo. Il medicinale veterinario deve essere utilizzato solo se nei suini si prevede lo sviluppo della malattia entro 2-3 giorni.

Ovini

Trattamento delle prime fasi della pododermatite infettiva (pedaina) associata a *Dichelobacter nodosus* virulento che richiede un trattamento sistemico.

4.3 Controindicazioni

Non usare in caso di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Si verifica resistenza crociata con altri macrolidi. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con una modalità d'azione simile come altri macrolidi o lincosamidi.

Ovini:

L'efficacia del trattamento antimicrobico della pedaina potrebbe essere ridotta da altri fattori, come le condizioni ambientali umide, nonché una gestione inadeguata dell'allevamento. Il trattamento della pedaina deve pertanto essere intrapreso insieme ad altri strumenti di gestione del gregge, ad esempio fornendo un ambiente asciutto.

Il trattamento antibiotico della pedaina benigna non si ritiene opportuno. La tulatromicina ha mostrato un'efficacia limitata negli ovini con segni clinici gravi o pedaina cronica e, pertanto, deve essere somministrata solo in una fase iniziale della pedaina.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

L'uso del prodotto dovrebbe essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale.

Se non è possibile, la terapia deve essere basata su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di azienda agricola) sulla suscettibilità dei batteri bersaglio.

Durante l'uso del medicinale veterinario, è necessario attenersi ai regolamenti ufficiali, nazionali e regionali sull'uso di prodotti antimicrobici.

L'uso del prodotto non conforme alle istruzioni contenute nel RCP può aumentare la prevalenza di batteri resistenti a tulatromicina e può ridurre l'efficacia del trattamento con altri macrolidi lincosamidi e streptogramine del gruppo delle B causa della potenziale resistenza crociata.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità, deve essere immediatamente somministrato un appropriato trattamento.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Tulatromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

Tulatromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la cute determinando ad es. arrossamento della pelle (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di autosomministrazione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se, a seguito di esposizione accidentale, si sospetta una reazione di ipersensibilità (riconosciuta ad es. da prurito, difficoltà respiratoria, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento appropriato. Consultare immediatamente un medico e mostrargli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

La somministrazione sottocutanea del medicinale veterinario nel bovino causa molto comunemente reazioni dolorose transitorie e gonfiori locali al sito di iniezione che possono persistere fino a 30 giorni. Tali reazioni non sono state osservate nel suino e nell'ovino dopo somministrazione intramuscolare.

Reazioni patomorfologiche al sito di iniezione (incluse variazioni reversibili di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) sono molto comuni per circa 30 giorni dopo la somministrazione nei bovini e nei suini.

Negli ovisi segni transitori di disagio (scuotimento della testa, sfregamento del sito di iniezione, indietreggiamento) sono molto comuni dopo l'iniezione intramuscolare. Questi segni si risolvono nel giro di pochi minuti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 trattati manifesta reazioni avverse) - comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Studi di laboratorio su ratti e conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici. La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Nessuna conosciuta.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Bovini

Uso sottocutaneo.

Una singola somministrazione sottocutanea di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (pari a 1 ml/40 kg di peso vivo). Per il trattamento di bovini di oltre 300 kg di peso vivo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 7,5 ml in un sito di iniezione.

Suini

Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (pari a 1 ml/40 kg di peso vivo) nel collo.

Per il trattamento di suini di oltre 80 kg di peso vivo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 2 ml in un sito di iniezione.

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento dovrebbe essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, la cui somministrazione deve essere continuata fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Ovisi

Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (pari a 1 ml/40 kg di peso vivo) nel collo.

Per assicurare un dosaggio corretto il peso corporeo dovrebbe essere determinato il più accuratamente possibile per evitare il sottodosaggio. Qualora sia necessario prelevare più volte il preparato dallo stesso flaconcino, si consiglia l'uso di siringhe multidose o con ago aspirante onde prevenire la perforazione

eccessiva del tappo. Il tappo di flaconi da 50 ml e 100 ml può essere perforato in sicurezza fino a 52 volte. Il tappo di flaconi da 250 ml, 500 ml e 1.000 ml può essere perforato in sicurezza fino a 80 volte.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Nel bovino, al dosaggio di tre, cinque o dieci volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al sito di iniezione, tra i quali irrequietezza, scuotimento della testa, movimenti ripetuti dei piedi sul terreno e transitoria inappetenza. Una leggera degenerazione miocardica è stata osservata nei bovini che hanno ricevuto una dose da cinque a sei volte superiore alla dose raccomandata.

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al sito di iniezione, tra i quali eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. Se il sito di iniezione era localizzato nella zampa posteriore, è stata rilevata anche zoppia. Negli agnelli (di circa 6 settimane di età), al dosaggio di tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al sito di iniezione, tra i quali indietreggiamento, scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, sdraiarsi ed alzarsi, belare.

4.11 Tempo(i) di attesa

Bovini (carne e visceri): 22 giorni.

Suini (carne e visceri): 13 giorni.

Ovini (carne e visceri): 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

Non usare in animali gravidi, destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista per il parto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico, macrolidi.

Codice ATCvet: QJ01FA94.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La tulatromicina è un agente antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza di tre gruppi amminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. I macrolidi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina è efficace *in vitro* contro *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, nonché contro *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*, i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del bovino e del suino, rispettivamente. È stato evidenziato un aumento dei valori della concentrazione minima inibitoria (MIC) per alcuni isolati di *Histophilus somni* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*. L'attività *in vitro* contro *Dichelobacter nodosus (vir)*, il batterio patogeno più comunemente associato con la pododermatite (pedaina) infettiva negli ovini, è stata dimostrata.

La tulatromicina possiede inoltre un'attività *in vitro* nei confronti di *Moraxella bovis*, il batterio patogeno più comunemente associato con la cheratoconguntivite infettiva bovina (IBK).

L'Istituto per gli standard clinici e di laboratorio CLSI ha stabilito i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* di origine respiratoria bovina e *P.*

multocida e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina come ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ sensibili e resistenti ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina il breakpoint di sensibilità è fissato a ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. Il CLSI ha anche pubblicato breakpoint clinici per la tulatromicina basati su un metodo di diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4a ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare agenti antibatterici contro specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere intrinseca o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile, se associata con i transposoni o plasmidi, elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del micoplasma è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e anti-infiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofili) sia di bovini che di suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori proinfiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e antiinfiammatorio lipoxin A4.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Nel bovino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via sottocutanea in dose unica da 2,5 mg/kg di peso vivo è caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione dell'esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 90 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%.

Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 11 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione sottocutanea nel bovino è risultata circa del 90%.

Nei suini, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 $\mu\text{g/ml}$ ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione dell'esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nei suini è risultata circa dell'88%.

Negli ovini, il profilo farmacocinetico della tulatromicina, somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo, ha raggiunto una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di 1,19 $\mu\text{g/ml}$ in circa 15 minuti dopo la somministrazione (T_{max}) e aveva una emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 69,7 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è circa 60-75%. Dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) è stato di 31,7 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare negli ovini è risultata del 100%.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Monotio glicerolo
Glicole propilenico
Acido citrico
Acido cloridrico (aggiustamento del pH)
Idrossido di sodio (aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità principali

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 24 mesi
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Flaconi di vetro: questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Flaconi in HDPE: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Flaconi di vetro trasparente di tipo I o flaconi a vite e setto di plastica in polietilene ad alta densità (HDPE) chiuse con tappi in gomma bromobutilica di tipo I e sigillate con ghiere in alluminio.

Dimensioni degli imballaggi:

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 50 ml
Scatola di cartone contenente 1 flacone da 100 ml
Scatola di cartone contenente 1 flacone da 250 ml
Scatola di cartone contenente 1 flacone da 500 ml
Scatola di cartone contenente 1 flacone da 1 L.

I flaconi da 1 L sono disponibili solo in HDPE.

I flaconi da 500 ml e 1 L non devono essere impiegati per suini e ovini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato o dei rifiuti derivanti dall'uso di tali prodotti

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

(Solo Regno Unito) Norbrook Laboratories Ltd
Station Works
Newry
Co. Down
BT35 6JP

(Resto dell'UE) Norbrook Laboratories (Ireland) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone in vetro da 50 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380012
Flacone in vetro da 100 ml di soluzione iniettabile – AIC n.105380024
Flacone in vetro da 250 ml di soluzione iniettabile – AIC n.105380036
Flacone in vetro da 500 ml di soluzione iniettabile – AIC n.105380048
Flacone in HDPE da 50 ml di soluzione iniettabile – AIC n.105380051
Flacone in HDPE da 100 ml di soluzione iniettabile – AIC n.105380063
Flacone in HDPE da 250 ml di soluzione iniettabile – AIC n.105380075
Flacone in HDPE da 500 ml di soluzione iniettabile – AIC n.105380087
Flacone in HDPE da 1000 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380099

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

2/2022

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

MODALITA' DI DISPENSAZIONE

Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

ALLEGATO II

~~A~~ PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

~~B~~ CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO

~~C~~ INDICAZIONE DEI LMR

~~D~~ ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTINome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

(Solo Regno Unito) Norbrook Laboratories Ltd
 Station Works
 Newry
 Co. Down
 BT35 6JP

(Resto dell'UE) Norbrook Manufacturing Ltd.
 Rossmore Industrial Estate
 Monaghan
 Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

C. INDICAZIONE DEI LMR

Il principio attivo di Tulieve è una sostanza consentita come descritto nella tabella 1 dell'allegato del Regolamento (UE) n. 37/2010 della Commissione:

Sostanza farmacologicamente attiva	Residuo marcatore	Specie animale	LMR	Tessuti campione	Altre disposizioni	Classificazione e terapeutica
Tulatromicina	(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2etil3,4,10,13tetraidrossi3,5,8,10,12,14-esametil11-[[3,4,6trideossi-3-(dimetilammino)-β-D-xiloespiranosil]ossi]-1-ossazaciclopentadecan-15-one, espresso in equivalenti di tulatromicina	Ovini, caprini	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Muscolo Grasso Fegato Rene	Da non utilizzare in animali che producono latte destinato al consumo umano	Agenti antinfettivi/Antibiotici
		Bovini	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Muscolo Grasso Fegato Rene		

		Suini	800 µg/kg 300 µg/kg 4000 µg/kg 8000 µg/kg	Muscolo Pelle e grasso in proporzioni naturali Fegato Rene	
--	--	-------	--------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------	--

Gli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 del RCP sono sostanze consentite per le quali la tabella 1 dell'allegato al Regolamento (UE) n. 37/2010 della Commissione indica che non sono richiesti LMR o sono sostanze che non rientrano nell'ambito di applicazione del Regolamento (CE) n. 470/2009 quando utilizzate come in questo medicinale veterinario.

D. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Requisiti specifici di farmacovigilanza:

La periodicità del rapporto periodico di sicurezza (PSUR) deve essere azzerata per l'invio di un rapporto semestrale (che includa tutte le confezioni autorizzate del prodotto) per i prossimi due anni, seguita da rapporti annuali per i successivi 2 anni e dopo ad intervalli di 3 anni.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
Scatola di cartone (flacone da 50 ml o 100 ml o 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Tulieve 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini
Tulatromicina

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Tulatromicina 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

50 ml
100 ml
250 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini, suini e ovini

6. INDICAZIONE(I)

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bovini: per uso sottocutaneo.
Suini e ovini: per uso intramuscolare.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempi di attesa:
Carne e visceri:
Bovini: 22 giorni.
Suini: 13 giorni.
Ovini: 16 giorni.

Usa non autorizzato in animali in lattazione che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi, destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista per il parto.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD

Periodo di validità dopo prima apertura del contenitore: 28 giorni.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Flaconi di vetro: questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Flaconi in HDPE: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

(Solo Regno Unito) Norbrook Laboratories Ltd
Station Works
Newry
Co. Down
BT35 6JP

(Resto dell'UE) Norbrook Laboratories (Ireland) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlanda

Distributore per l'Italia:
P.H. FARMACEUTICI S.p.A.
Via Aguggiari, 4
20900 - Monza (MB)

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone in vetro da 50 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380012
Flacone in vetro da 100 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380024
Flacone in vetro da 250 ml di soluzione iniettabile – AIC n.105380036
Flacone in HDPE da 50 ml di soluzione iniettabile – AIC n.105380051
Flacone in HDPE da 100 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380063
Flacone in HDPE da 250 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380075

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO Scatola di cartone (Flacone da 500 ml o 1000 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Tulieve 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini
Tulatromicina

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Tulatromicina 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

500 ml
1000 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini

6. INDICAZIONE(I)

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carne e visceri: 22 giorni.

Usò non autorizzato in bovini in lattazione che producono latte per consumo umano.
Non usare in vacche o manze gravide, destinate alla produzione di latte per consumo umano, nei due mesi prima della data prevista del parto.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD

Periodo di validità dopo prima apertura del contenitore: 28 giorni.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Flacone di vetro: questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Flacone in HDPE: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

(Solo Regno Unito) Norbrook Laboratories Ltd
Station Works
Newry
Co. Down
BT35 6JP

(Resto dell'UE) Norbrook Laboratories (Ireland) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlanda

Distributore per l'Italia:
P.H. FARMACEUTICI S.p.A.
Via Aguggiari, 4
20900 - Monza (MB)

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone in vetro da 500 ml di soluzione iniettabile – AIC n.105380048

Flacone in HDPE da 500 ml di soluzione iniettabile – AIC n.105380087

Flacone in HDPE da 1000 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380099

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO
Flaconi (100 ml/250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Tulieve 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini
Tulatromicina

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Tulatromicina 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

100 ml

250 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini, suini e ovini

6. INDICAZIONE(I)

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bovini: SC.
Suini e ovini: IM.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempi di attesa:
Carne e visceri:
Bovini: 22 giorni.
Suini: 13 giorni.
Ovini: 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali in lattazione che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi, destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista per il parto.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD

Periodo di validità dopo prima apertura del contenitore: 28 giorni.

Dopo l'apertura, usare entro....

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Flaconi di vetro: questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Flaconi in HDPE: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

(Solo Regno Unito) Norbrook Laboratories Ltd
Station Works
Newry
Co. Down
BT35 6JP

(Resto dell'UE) Norbrook Laboratories (Ireland) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlanda

Distributore per l'Italia:
P.H. FARMACEUTICI S.p.A.
Via Aguggiari, 4
20900 - Monza (MB)

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone in vetro da 100 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380024
Flacone in vetro da 250 ml di soluzione iniettabile – AIC n.105380036
Flacone in HDPE da 100 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380063
Flacone in HDPE da 250 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380075

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**Flaconi (500 ml/1000 ml)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Tulieve 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini
Tulatromicina

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Tulatromicina 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

500 ml
1000 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini

6. INDICAZIONE(I)**7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

per uso sottocutaneo.

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carne e visceri: 22 giorni.

Usò non autorizzato in bovini in lattazione che producono latte per consumo umano.
Non usare in vacche o manze gravide, destinate alla produzione di latte per consumo umano, nei due mesi prima della data prevista del parto.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD..

Periodo di validità dopo prima apertura del contenitore: 28 giorni.

Dopo l'apertura, usare entro....

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Flaconi di vetro: questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Flaconi in HDPE: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

(Solo Regno Unito) Norbrook Laboratories Ltd
Station Works
Newry
Co. Down
BT35 6JP

(Resto dell'UE) Norbrook Laboratories (Ireland) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Irlanda

Distributore per l'Italia:
P.H. FARMACEUTICI S.p.A.
Via Aguggiari, 4
20900 - Monza (MB)

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone in vetro da 500 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380048

Flacone in HDPE da 500 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380087

Flacone in HDPE da 1000 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380099

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI Flacone (50 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Tulieve 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini
Tulatromicina

2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Tulatromicina 100 mg/ml

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O NUMERO DI DOSI

50 ml

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bovini: SC.
Suini e ovini: IM.

5. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempi di attesa:
Carne e visceri:
Bovini: 22 giorni.
Suini: 13 giorni.
Ovini: 16 giorni.

Usò non autorizzato in animali in lattazione che producono latte per consumo umano.

6. NUMERO DI LOTTO

Lotto

7. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni, usare entro....

8. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

Tulieve 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

(Solo Regno Unito) Norbrook Laboratories Ltd

Station Works

Newry

Co. Down

BT35 6JP

(Resto dell'UE) Norbrook Laboratories (Ireland) Ltd.

Rossmore Industrial Estate

Monaghan

Irlanda

Produttori responsabili del rilascio dei lotti di fabbricazione:

Norbrook Laboratories Ltd

Station Works

Newry

Co. Down

BT35 6JP

Norbrook Manufacturing Ltd.

Rossmore Industrial Estate

Monaghan

Irlanda

Distributore per l'Italia:

P.H. FARMACEUTICI S.p.A.

Via Aguggiari, 4

20900 - Monza (MB)

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Tulieve 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini

Tulatromicina

3. INDICAZIONE DEL(I)PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

1 ml contiene:

Principio attivo:

Tulatromicina 100 mg

Eccipienti:

Acido citrico (E330) 19,2 mg

Monotioglicerolo 5 mg

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida da incolore a leggermente gialla.

4. INDICAZIONE(I)

Bovini

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del bovino associata a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* sensibili alla tularomicina.

Prima che il prodotto venga utilizzato deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo.

Trattamento della cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK) associata a *Moraxella bovis* sensibile alla tularomicina.

Suini

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino associata ad *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* sensibili alla tularomicina. Prima del trattamento metafilattico deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo. Il medicinale veterinario deve essere utilizzato solo se nei suini si prevede lo sviluppo della malattia entro 2-3 giorni.

Ovini

Trattamento delle prime fasi della pododermatite infettiva (pedaina) associata a *Dichelobacter nodosus* virulento che richiede un trattamento sistemico.

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in caso di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

6. REAZIONI AVVERSE

La somministrazione sottocutanea del medicinale veterinario nel bovino causa molto comunemente reazioni dolorose transitorie e gonfiori locali al sito di iniezione che possono persistere fino a 30 giorni. Tali reazioni non sono state osservate nel suino e nell'ovino dopo somministrazione intramuscolare. Reazioni patomorfologiche al sito di iniezione (incluse variazioni reversibili di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) sono molto comuni per circa 30 giorni dopo la somministrazione nei bovini e nei suini.

Negli ovini segni transitori di disagio (scuotimento della testa, sfregamento del sito di iniezione, indietreggiamento) sono molto comuni dopo l'iniezione intramuscolare. Questi segni si risolvono nel giro di pochi minuti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini, suini e ovini

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Bovini

2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (1 ml/40 kg di peso vivo).

Una singola somministrazione sottocutanea. Per il trattamento di bovini di oltre 300 kg di peso vivo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 7,5 ml in un sito di iniezione.

Suini

2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (1 ml/40 kg di peso vivo).

Una singola somministrazione intramuscolare nel collo. Per il trattamento di suini di oltre 80 kg di peso vivo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 2 ml in un sito di iniezione.

Ovini

2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (1 ml/40 kg di peso vivo).

Una singola somministrazione intramuscolare nel collo.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Per ogni malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento dovrebbe essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, la cui somministrazione deve essere continuata fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Per assicurare un dosaggio corretto il peso corporeo dovrebbe essere determinato il più accuratamente possibile per evitare il sottodosaggio. Qualora sia necessario prelevare più volte il preparato dallo stesso flaconcino, si consiglia l'uso di siringhe multidose o con ago aspirante onde prevenire la perforazione eccessiva del tappo.

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Bovini (carne e visceri): 22 giorni.

Suini (carne e visceri): 13 giorni.

Ovini (carne e visceri): 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali in lattazione che producono latte per consumo umano.

Non usare in animali gravidi, destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista per il parto.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Flaconi di vetro: questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Flaconi in HDPE: non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta, dopo SCAD.

Periodo di validità dopo prima apertura del contenitore: 28 giorni.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione :

Si verifica resistenza crociata con altri macrolidi. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con una modalità d'azione simile come altri macrolidi o lincosamidi.

Ovini:

L'efficacia del trattamento antimicrobico della pedaina potrebbe essere ridotta da altri fattori, come le condizioni ambientali umide, nonché una gestione inadeguata dell'allevamento. Il trattamento della pedaina deve pertanto essere intrapreso insieme ad altri strumenti di gestione del gregge, ad esempio fornendo un ambiente asciutto.

Il trattamento antibiotico della pedaina benigna non si ritiene opportuno. Tulatromicina ha mostrato un'efficacia limitata negli ovini con segni clinici gravi o pedaina cronica, e pertanto deve essere somministrata solo in una fase iniziale della pedaina.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

L'uso del prodotto dovrebbe essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale.

Se non è possibile, la terapia deve essere basata su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di azienda agricola) sulla suscettibilità dei batteri bersaglio.

Durante l'uso del medicinale veterinario, è necessario attenersi ai regolamenti ufficiali, nazionali e regionali sull'uso di prodotti antimicrobici.

L'uso del prodotto non conforme alle istruzioni contenute nel foglietto illustrativo può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla tulatromicina e può ridurre l'efficacia del trattamento con altri macrolidi, lincosamidi e streptogramine del gruppo B a causa della potenziale resistenza crociata. Se si verifica una reazione di ipersensibilità, deve essere immediatamente somministrato un appropriato trattamento.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

La tulatromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

La tulatromicina può causare irritazione o sensibilizzazione per contatto con la cute determinando ad es. arrossamento della pelle (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di autosomministrazione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se, a seguito di esposizione accidentale, si sospetta una reazione di ipersensibilità (riconosciuta ad es. da prurito, difficoltà respiratoria, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento appropriato. Consultare immediatamente un medico e mostrargli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Gravidanza e allattamento:

Studi di laboratorio su ratti e conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici. La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

Nessuna conosciuta

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

Nel bovino, al dosaggio di tre, cinque o dieci volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al sito di iniezione, tra i quali irrequietezza, scuotimento della testa, movimenti ripetuti dei piedi sul terreno e transitoria inappetenza. Una leggera degenerazione miocardica è stata osservata nei bovini che hanno ricevuto una dose da cinque a sei volte superiore alla dose raccomandata.

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al sito di iniezione, tra i quali eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. Se il sito di iniezione era localizzato nella zampa posteriore, è stata rilevata anche zoppia.

Negli agnelli (di circa 6 settimane di età), al dosaggio di tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al sito di iniezione, tra i quali indietreggiamento, scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, sdraiarsi ed alzarsi, belare.

Incompatibilità:

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque reflue o nei rifiuti domestici.

Smaltire i rifiuti in conformità con la normativa locale vigente o chiedere al tuo medico veterinario, o farmacista, come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

15. ALTRE INFORMAZIONI

La tulatromicina è un agente antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza di tre gruppi amminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi. I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. I macrolidi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione. La tulatromicina è efficace *in vitro* contro *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, nonché contro *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*, i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del bovino e del suino, rispettivamente. È stato evidenziato un aumento dei valori della concentrazione minima inibitoria (MIC) per alcuni isolati di *Histophilus somni* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*. L'attività *in vitro* contro *Dichelobacter nodosus* (*vir*), il batterio patogeno più comunemente associato con la pododermatite (pedaina) infettiva negli ovini, è stata dimostrata.

La tulatromicina possiede inoltre un'attività *in vitro* nei confronti di *Moraxella bovis*, il batterio patogeno più comunemente associato con la cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK).

L'Istituto per gli standard clinici e di laboratorio CLSI ha stabilito i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* di origine respiratoria bovina e *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina come ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ sensibili e resistenti ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina il breakpoint di sensibilità è fissato a ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. Il CLSI ha anche pubblicato breakpoint clinici per la tulatromicina basati su un metodo di diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4a ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare agenti antibatterici contro specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere intrinseca o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile, se associata con i transposoni o plasmidi, elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del micoplasma è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e anti-infiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofilo) sia di bovini che di suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori proinfiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e antiinfiammatorio lipoxin A4.

Nel bovino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via sottocutanea in dose unica da 2,5 mg/kg di peso vivo è caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,5 µg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofilo e nei macrofagi alveolari.

Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione dell'esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 90 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa

40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 11 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione sottocutanea nel bovino è risultata circa del 90%.

Nei suini, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 µg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofilo e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione dell'esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nei suini è risultata circa dell'88%.

Negli ovini, il profilo farmacocinetico della tulatromicina, somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo, ha raggiunto una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di 1,19 µg/ml in circa 15 minuti dopo la somministrazione (T_{max}) e aveva una emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 69,7 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è circa 60-75%. Dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) è stato di 31,7 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare negli ovini è risultata del 100%.

Confezioni:

Flacone in vetro da 50 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380012
Flacone in vetro da 100 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380024
Flacone in vetro da 250 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380036
Flacone in vetro da 500 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380048
Flacone in HDPE da 50 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380051
Flacone in HDPE da 100 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380063
Flacone in HDPE da 250 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380075
Flacone in HDPE da 500 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380087
Flacone in HDPE da 1000 ml di soluzione iniettabile – AIC n. 105380099

I flaconi da 500 ml e 1000 ml non devono essere impiegati per suini e ovini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.