

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Tulathromycin Bioveta, 100 mg/ml süstelahus veistele, sigadele ja lammastele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab:

Toimeaine:

Tulatomütsiin 100 mg

Abiained:

Abiainete ja muude koostisosade kvalitatiivne koostis	Kvantitatiivne koostis, kui see teave on oluline veterinaarravimi nõuetekohaseks manustamiseks
Monotioglütserool	5,0 mg
Propüleenglükool	
Sidrunhappemonohüdraat	
Soolhape, kontsentreeritud (pH reguleerimiseks)	
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)	
Süstevesi	

Läbipaistev värvitu kuni kollakas lahus.

3. KLIINILISED ANDMED

3.1 Loomaliigid

Veis, siga, lammas.

3.2 Näidustused loomaliigiti

Veis

Mannheimia haemolytica, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*'ega seotud veiste respiratoorhaiguse (BRD) ravi ning metafülaktika. Haiguse esinemine rühmas peab enne veterinaarravimi kasutamist olema kinnitatud.

Moxarella bovis'ega seotud veiste nakkava keratokonjunktiviidi (IBK) ravi.

Siga

Actinobacillus pleuropneumoniae, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Glaesserella (Haemophilus) parasuis*'i ja *Bordetella bronchiseptica*'ga seotud sigade respiratoorhaiguse (SRD) ravi ning metafülaktika. Haiguse esinemine rühmas peab enne veterinaarravimi kasutamist olema kinnitatud. Veterinaarravimit võib kasutada ainult sigadel, kellel eeldatakse haiguse ilmnemist 2...3 päeva jooksul.

Lammas

Virulentse *Dichelobacter nodosus*'ega seotud süsteemset ravi vajava nakkava pododermatiidi (sõramädaniku) varaste faaside ravi.

3.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust makroliidantibiootikumide või ravimi ükskõik milliste abiainetega suhtes.

3.4 Erihoiatused

Ristresistentsust on näidatud tulatromütsiini ja teiste makroliidide vahel. Kui tundlikkusanalüüsid on näidanud resistentsust teiste makroliidide, linkosamiidide ja B-rühma streptogramiinide suhtes, tuleb tulatromütsiini kasutamist hoolega kaaluda, sest selle tõhusus võib olla vähenenud.

Lammas

Sõramädaniku antimikroobse ravi tõhusust võivad vähendada teised tegurid, nagu niisked keskkonnatingimused, aga ka vead farma haldamisel. Sõramädaniku ravi peab seega toimuma koos asjakohaste loomapidamismeetmetega, näiteks kuiva keskkonna tagamisega.

Healoomulise sõramädaniku korral ei peeta antibiootikumravi vajalikuks. Raskete kliiniliste tunnuste või kroonilise sõramädanikuga lammastel oli tulatromütsiini tõhusus piiratud, seetõttu kasutatakse seda ainult sõramädaniku varases faasis.

3.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud ohutuks kasutamiseks loomaliikidel

Veterinaarravimi kasutamine peab põhinema sihtpatogeeni(de) tuvastamisel ja tundlikkuse määramisel. Kui see ei ole võimalik, peab ravi põhinema kohalikel (farma, piirkonna) epidemioloogilistel andmetel ja teabel sihtbakterite tundlikkuse kohta.

Veterinaarravimi kasutamine peab olema kooskõlas ametlike, riiklike ja piirkondlike antimikroobse ravi reeglitega.

Veterinaarravimi kasutamine ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhistest erinevalt võib suurendada tulatromütsiini suhtes resistentsete bakterite levimust ning vähendada ristresistentsuse võimaluse tõttu ka teiste makroliidide, linkosamiidide ja B-rühma streptogramiinidega ravimise tõhusust.

Esmavaliku ravina tuleb kasutada väiksema antimikroobse resistentsuse selektsiooni riskiga (madalam AMEG kategooria) antibiootikumi, kui tundlikkusanalüüsid viitavad selle tõenäolisele toimivusele.

Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb kohe alustada sobivat ravi.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Tulatromütsiin ärritab silmi. Ravimi juhuslikul silma sattumisel loputada silmi kohe puhta veega.

Kokkupuutel nahaga võib tulatromütsiin põhjustada ülitundlikkust, mis võib tekitada näiteks nahapunetust (erüteemi) ja/või dermatiiti. Juhuslikul ravimi sattumisel nahale pesta nahka kohe seebi ja veega.

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

Kui pärast juhuslikku kokkupuudet ravimiga tekib ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus (esineb nt sügelus, hingamisraskus, nõgeslööve, näoturse, iiveldus, oksendamine), tuleb alustada sobivat ravi. Pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Pärast kasutamist pesta käed.

Ettevaatusabinõud keskkonna kaitseks

Ei rakendata.

3.6 Kõrvaltoimed

Veis:

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

Veis ja siga:

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

Lammas:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):	Ebamugavustunne ⁴
--	------------------------------

¹Pärast nahaalust manustamist.

²Need nähud võivad püsida kuni 30 päeva.

³Vedeliku kogunemisega seotud pöörduvad muutused.

⁴Mööduv, laheneb mõne minuti jooksul: pea raputamine, süstekoha hõõrumine, tagurdamine.

Kõrvaltoimetest teatamine on oluline. See võimaldab veterinaaravimi 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

Veterinaaravimi ohutus tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud.

Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti kasu-riski suhte hinnangule.

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

3.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole teada.

3.9 Manustamisviis ja annustamine

Veis

Subkutaanne manustamine.

Üks nahaalune süst annuses 2,5 mg tulatromütsiini kg kehamassi kohta (vastavalt 1 ml 40 kg kehamassi kohta). Üle 300 kg kehamassiga veiste raviks tuleb annus jagada nii, et ühte piirkonda ei süstitaks üle 7,5 ml ravimit.

Siga

Intramuskulaarne manustamine.

Üks intramuskulaarne süst kaela annuses 2,5 mg tulatromütsiini kg kehamassi kohta (vastavalt 1 ml 40 kg kehamassi kohta).

Üle 80 kg kehamassiga sigade raviks tuleb annus jagada nii, et ühte piirkonda ei süstitaks üle 2 ml ravimit.

Kõigi hingamisteede haiguste korral soovitatakse loomi ravida haiguse varastes staadiumites ja hinnata ravivastust 48 tunni jooksul pärast süsti. Kui hingamisteede haiguse kliinilised nähud püsivad, süvenevad või kui toimub taashaigestumine, tuleb ravi muuta, kasutada teist antibiootikumi ja jätkata seda ravi kliiniliste nähtude kadumiseni.

Lammas

Intramuskulaarne manustamine.

Üks intramuskulaarne süst kaela annuses 2,5 mg tulatromütsiini kg kehamassi kohta (vastavalt 1 ml 40 kg kehamassi kohta).

Õige annustamise tagamiseks ja alaannustamise vältimiseks tuleb kehamass kindlaks määrata nii täpselt kui võimalik. Korgi liigse läbistamise vältimiseks on korduval manustamisel soovitatav kasutada aspireerimisnõela või mitmeannuselise süstalt.

Kummikorki võib läbistada kuni 30 korda.

3.10 Üleannustamise sümptomid (esmaabi ja antidoodid, vajadusel)

Veistel täheldati kolme-, viie- ja kümnekordse soovitatava annuse manustamisel süstekoha ebamugavustundega seostatud mööduvaid nähte, nagu rahutus, pearaputamine, pinnase kraapimine ja söömuse ajutine vähenemine. Viie- kuni kuuekordset soovitatavat annust saanud veistel on täheldatud kergekujulist müokardi degeneratsiooni.

Umbes 10 kg kaaluvatele noorsigadele kolme- või viiekordse terapeutilise annuse manustamisel täheldati süstekoha ebamugavustundega seostatud mööduvaid nähte, nagu liigne häälitsemine ja rahutus. Kui süstekohana kasutati tagajäset, siis täheldati ka lonkamist.

Umbes 6 nädala vanustel talledel täheldati kolme- või viiekordse soovitatava annuse manustamisel süstekoha ebamugavustundega seostatud mööduvaid nähte, nagu tagurpidi kõndimine, pearaputamine, süstekoha hõõrumine, pikaliheitmine ja püstitõusmine ning 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.

Lamm: lihale ja söödavatele kudede: 16 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

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

4. FARMAKOLOOGILINE TEAVE

4.1 ATCvet kood: QJ01FA94

4.2 Farmakodünaamika

Tulatromütsiin on poolsünteetiline makroliidantibiootikum, mis pärineb käärimiselt saadud veterinaarravimist. See erineb teistest makroliididest oma pika toimeaja poolest, mis tuleneb osaliselt selle kolmest amiinrühmast, mille tõttu see kuulub triamiliidide keemilisse alamklassi.

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

Tulatromütsiinil on *in vitro* toime *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*-e ning *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma*

hyopneumoniae, *Glaesserella (Haemophilus) parasuis*'i ja *Bordetella bronchiseptica* – vastavalt kõige sagedamini veiste ja sigade respiratoorhaigustega seostatud bakteriaalsete patogeeni vastu. Mõnedel *Histophilus somni*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* ja *Pasteurella multocida* (veistel) isolaatidel on leitud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) väärtuste suurenemist. Näidatud on ka tulatromütsiini *in vitro* toimet lammaste nakkava pododermatiidiga (sõramädanikuga) kõige sagedamini seostatud bakteriaalse patogeeni *Dichelobacter nodosus*'e (*vir*) vastu.

Tulatromütsiini on ka *in vitro* toime kõige sagedamini nakkava veiste keratokonjunktiviidiga (IBK) seostatud bakteriaalse patogeeni *Moraxella bovis*'e vastu.

Kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituut CLSI on määranud veiste hingamisteedest pärineva *M. haemolytica*, *P. multocida*, ja *H. somni* ning sigade hingamisteedest pärineva *P. multocida* ja *B. bronchiseptica* vastu tulatromütsiini kasutamisel kliinilised piirväärtused, kus väärtus $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ tähendab patogeeni tundlikkust ja $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistentsust. Sigade hingamisteedest pärineva *A. pleuropneumoniae* tundlikkuse piirväärtus on $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI on tulatromütsiini kohta avaldanud ka kliinilised piirväärtused, mis põhinevad diskdifusiooni meetodil (CLSI dokument VET08, 4. väljaanne 2018). *Glaesserella (Haemophilus) parasuis*'i kliinilisi piirväärtusi ei ole määratud. EUCAST ega CLSI ei ole välja töötanud standardmeetodeid antibakteriaalsete ainete toime katsetamiseks loomadel esinevate *Mycoplasma* liikide vastu ja seetõttu puuduvad tõlgendamiskriteeriumid.

Resistentsus makroliidide suhtes võib tekkida ribosomaalset RNA-d (rRNA) kodeerivate geenide või mõnede ribosoomivalkude mutatsioonide tõttu; 23S rRNA seondumiskoha ensümaatiliste muutuste (metülatiooni) tõttu, mis üldiselt põhjustab ristresistentsust linkosamiidide ja B-rühma streptogramiinidega (MLS_B resistentsus), ning ensümaatilise inaktiveerimise või makroliidide väljavoolu tõttu. MLS_B resistentsus võib olla konstitutiivne või indutseeritav. Resistentsus võib olla kromosomaalne või plasmiidikodeeritud ja võib olla ülekantav transposoonide, plasmiidide ning integratiivsete ja konjugatiivsete elementidega. Veel võimendab *Mycoplasma* genoomset plastilisust suurte kromosoomifragmentide horisontaalne ülekanne.

Peale antimikroobsete omaduste on eksperimentaaluuringutes näidatud ka tulatromütsiini immuunsust ja põletikuvastast reaktsiooni mõjutavaid toimeid. Tulatromütsiin soodustab nii veiste kui ka sigade polümorfonukleaarsetes rakkudes (PMN-rakud, neutrofiilid) apoptoosi (programmeeritud rakusurm) ja apoptootiliste rakkude hävitamist makrofaagide poolt. See vähendab põletikku soodustavate mediaatorite leukotrieen B4 ja CXCL-8 tootmist ning suurendab põletikuvastase ja taastumist soodustava (*pro-resolving*) lipiidi lipoksiin A4 tootmist.

4.3 Farmakokineetika

Tulatromütsiini manustamisel veistele ühekordse subkutaanse annusena 2,5 mg/kg kehamassi kohta iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetikat kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes ulatuslik jaotumine ning aeglane eritumine. Maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) oli umbes 0,5 $\mu\text{g/ml}$, mis saavutati umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioon kopsuhomogenaadis oli märgatavalt suurem kui plasmas. On alust arvata, et tulatromütsiin kuhjub suurel määral neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini kontsentratsioon süstekohas ja kopsus *in vivo* kindlaks tehtud. Tippkontsentratsioonile järgnes süsteemne aeglane vähenemine, eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) plasmas oli umbes 90 tundi. Plasmavalkudega seondumine oli vähene, umbes 40%. Pärast intravenooset manustamist määratud püsikontsentratsiooni jaotusruumala (V_{ss}) oli 11 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus oli veistel pärast subkutaanset manustamist umbes 90%.

Tulatromütsiini manustamisel sigadele ühekordse intramuskulaarse annusena 2,5 mg/kg kehamassi kohta iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetikat kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes ulatuslik jaotumine ning aeglane eritumine. Maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) oli umbes 0,6 $\mu\text{g/ml}$, mis saavutati umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioon kopsuhomogenaadis oli märgatavalt suurem kui plasmas. On alust arvata, et tulatromütsiin kuhjub suurel määral neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini kontsentratsioon süstekohas ja kopsus *in vivo* kindlaks tehtud. Tippkontsentratsioonile järgnes

süsteemne aeglane vähenemine, eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) plasmas oli umbes 91 tundi. Plasmavalkudega seondumine oli vähenenud, umbes 40%. Pärast intravenooset manustamist määratud püsikontsentratsiooni jaotusruumala (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus oli sigadel pärast intramuskulaarset manustamist umbes 88%.

Tulatromütsiini manustamisel lammastele ühekordse intramuskulaarse annusena 2,5 mg/kg kehamassi kohta oli maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 1,19 µg/ml ja see saavutati umbes 15 minutiga (T_{max}) pärast manustamist, eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli 69,7 tundi. Plasmavalkudega seondumine oli umbes 60...75%. Pärast intravenooset manustamist oli püsikontsentratsiooni jaotusruumala (V_{ss}) 31,7 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus oli lammastel pärast intramuskulaarset manustamist 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

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

5.4 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Pappkarp II tüüpi läbipaistvast klaasist viaaliga, milles on 50 ml või 100 ml veterinaarravimit, mis on suletud bromobutüülkummist punnkorgi ja äratõmmatava alumiiniumist kattega.

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

Bioveta, a.s.

7. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1189325

8. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 25.02.2025

9. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE VIIMASE LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2025

10. VETERINAARRAVIMITE KLASSIFIKATSIOON

Retseptiravim.

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