Anexa nr. 1

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI DE UZ VETERINAR

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI DE UZ VETERINAR

Tulaven100 mg/ml soluţie injectabilă pentru bovine, porcine şi ovine

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conţine:

Substanţa activă:
Tulatromicină 100 mg

Excipienţi:

Compoziţia calitativă a excipienţilor şi a altor constituenţi	**Compoziţia cantitativă, dacă această informaţie este esenţială pentru administrarea corectă a medicamentului de uz veterinar**
Monotioglicerol	5 mg
Propilen glicol	
Acid citric	
Acid clorhidric, diluat (pentru ajustarea pH-ului)	
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)	
Apă pentru preparate injectabile	

Soluţie limpede, incoloră până la galben-maroniu deschis sau uşor roz.

3. INFORMAŢII CLINICE

3.1 Specii ţintă

Bovine, porcine şi ovine.

3.2 Indicaţii de utilizare pentru fiecare specie ţintă

Bovine
Tratamentul şi metafilaxia bolilor respiratorii la bovine (BRB) determinate de *Histophilus somni, Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida şi Mycoplasma bovis*.
Înainte de utilizarea medicamentului de uz veterinar trebuie stabilită prezenţa bolii în efectiv.
Tratamentul cheratoconjunctivitei infecţioase bovine (CIB) determinate de *Moraxella bovis*.

Porcine
Tratamentul şi metafilaxia bolilor respiratorii la porci (BRS) determinate de *Actinobacillus pleuropneumoniae, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus parasuis, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae*.
Înainte de utilizarea medicamentului de uz veterinar trebuie stabilită prezenţa bolii în efectiv.
Medicamentul trebuie să fie utilizat doar dacă se aşteaptă ca porcii să prezinte semne de boală în următoarele 2-3 zile.

Ovine
Tratamentul stadiilor incipiente ale pododermatitei infecţioase (şchiop) asociate cu tulpini virulente de *Dichelobacter nodosus*, care necesită tratament sistemic.

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

3.3 Contraindicaţii

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la antibiotice macrolide sau la oricare dintre excipienţi.

3.4 Atenţionări speciale

A fost observată rezistenţa încrucişată între tulatromicină şi alte macrolide la patogenii ţintă.
Utilizarea medicamentului de uz veterinar trebuie luată în considerare cu atenţie atunci când testele de sensibilitate au arătat rezistenţă la tulatromicină, deoarece eficacitatea acesteia poate fi redusă. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu un mod de acţiune similar, cum ar fi alte macrolide sau lincosamide.

Ovine
Eficacitatea tratamentului antimicrobian al pododermatitei ar putea fi redus de factori, cum ar fi condiţii de mediu umed, precum şi managementul defectuos în fermă. Tratamentul pododermatitei prin urmare, ar trebui efectuat împreună cu alte instrumente de management efective, de exemplu, furnizarea unui mediu uscat.

Tratamentul cu antibiotice al pododermatitei benigne nu este considerat adecvat. Tulatromicina a demonstrat eficacitatea limitată, la ovine cu semne clinice de pododermatită severă sau cronică şi de aceea trebuie indicat numai într-un stadiu incipient de pododermatită.

3.5 Precauţii speciale pentru utilizare

Precauţii speciale pentru utilizarea în siguranţă la speciile ţintă:
Utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe identificarea şi pe testele de susceptibilitate a patogenilor ţintă. Când nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informaţiile epidemiologice şi pe cunoştinţele privind susceptibilitatea patogenilor ţintă la nivel de fermă sau la nivel local/regional.
Utilizarea produsului trebuie făcută în concordanţă cu politicile antimicrobiene oficiale, naţionale şi regionale.

Un antibiotic cu un risc mai mic de selecţie a rezistenţei antimicrobiene (categoria AMEG inferioară) ar trebui utilizat pentru tratamentul de primă linie în cazul în care testarea sensibilităţii sugerează eficacitatea probabilă a acestei abordări.
Dacă apare o reacţie de hipersensibilitate, tratamentul adecvat trebuie administrat fără întârziere.

Precauţii speciale care trebuie luate de persoana care administrează medicamentul de uz veterinar la animale:
Tulatromicina este iritantă pentru ochi. În cazul contactului accidental al ochilor cu produsul, aceştia se vor spăla imediat cu apă curată.
Tulatromicina poate cauza sensibilitate în urma contactului cu pielea, rezultând de exemplu înroşirea pielii (eritem) şi/sau dermatită. Dacă are loc contactul accidental al pielii cu produsul, se va spăla imediat pielea cu apă şi săpun.
Spălaţi mâinile după utilizare.
În caz de auto-injectare accidentală solicitaţi imediat sfatul medicului şi prezentaţi medicului prospectul produsului sau eticheta.

Dacă există suspiciunea unei reacţii de hipersensibilitate în urma expunerii accidentale (recunoscută, de exemplu, prin mâncărimi, dificultăţi de respiraţie, urticarie, umflare a feţei, greaţă, vărsături) trebuie administrat tratament adecvat. Solicitaţi imediat sfatul medicului şi prezentaţi medicului prospectul produsului sau eticheta.

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

Precauţii speciale pentru protecţia mediului:
Nu este cazul.

3.6 Evenimente adverse

Bovine:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Umflături la locul injectării[1], Fibrozări la locul injectării[1], Hemoragii la locul injectării[1], Edeme la locul injectării[1], Reacţii la locul injectării[2], Durere la locul injectării[3]

[1] Pot persista pentru aproximativ 30 zile după injectare
[2] Modificări congestive reversibile
[3] Tranzitorii

Porcine:

Frecvente (1 până la 10 animale / 100 de animale tratate):	Reacţii la locul injectării[1,2], Fibrozări la locul injectării[1] , Hemoragii la locul injectării[1] , Edeme la locul injectării[1]

[1] Pot persista pentru aproximativ 30 zile
[2] Modificări congestive reversibile

Ovine:

Frecvente (1 până la 10 animale / 100 de animale tratate):	Disconfort[1]

[1] Tranzitoriu, se remite în câteva minute: tremurături ale capului, frecarea locului injectării, mers înapoi.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranţei medicamentului de uz veterinar. Rapoartele se trimit, de preferinţă prin medicul veterinar, fie deţinătorului certificatului de înregistrare sau reprezentantului local al acestuia, fie Agenţiei Naţionale pentru Siguranţa Alimentelor prin sistemul naţional de raportare. Consultaţi, de asemenea, secţiunea 16 din prospect pentru datele de contact respective.

3.7 Utilizarea în timpul gestaţiei, lactaţiei sau a ouatului

Nu a fost stabilită siguranţa medicamentului de uz veterinar în timpul gestaţiei şi lactaţiei.
Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.
Studiile de laborator la şobolan şi iepure nu au produs nici un efect evident de tip teratogenic, fetotoxic sau maternotoxic.

3.8 Interacţiunea cu alte medicamente de uz veterinar şi alte forme de interacţiune

Nu se cunosc.

3.9 Căi de administrare şi doze

Bovine
Utilizare subcutanată.
O singură injecţie subcutanată cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml de medicament de uz veterinar/40 kg greutate corporală). Pentru tratamentul bovinelor cu greutate mai mare de 300 kg greutate corporală se va diviza doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 7,5 ml într-un singur punct.

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

Porcine
Utilizare intramusculară.
O singură injecţie intramusculară cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml de medicament de uz veterinar/40 kg greutate corporală) în regiunea gâtului.

Pentru tratamentul porcilor cu greutate mai mare de 80 kg greutate corporală se va diviza doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 2 ml într-un singur punct.

Pentru orice boală respiratorie, se recomandă ca tratamentul animalelor să se efectueze în fazele timpurii ale bolii şi să se evalueze răspunsul la tratament în termen de 48 de ore după injectarea medicamentului. Dacă semnele afecţiunilor respiratorii persistă sau se amplifică, sau apare o recidivă, tratamentul trebuie schimbat, utilizând un alt antibiotic şi continuat până când semnele clinice dispar.

Ovine
Utilizarea intramusculară.
O singură injecţie intramusculară de 2,5 mg tulatromicină / kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml de medicament de uz veterinar/40 kg greutate corporală) în regiunea gâtului.

Pentru a se asigura un dozaj corect, greutatea corporală trebuie determinată cât mai corect posibil pentru a se evita subdozarea. În cazul flacoanelor cu doze multiple, se recomandă a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc. Dopul de cauciuc poate fi perforat în condiţii de siguranţă de până la 20 ori.

3.10 Simptome de supradozaj (şi, după caz, proceduri de urgenţă şi antidoturi)

La bovine, după administrarea unei doze de trei, cinci sau de zece ori mai mare decât doza recomandată, s-a observat apariţia unor semne tranzitorii determinate de disconfort la nivelul locului de administrare şi care au inclus: agitaţie, scuturături ale capului, lovirea solului cu piciorul şi scăderea uşoară a ingestiei de hrană. La bovinele la care s-a administrat o doză de 5 până la 6 ori mai mare decât doza recomandată s-a observat o uşoară degenerare miocardică.
La porcii tineri ce cântăresc aproximativ 10 kg, după administrarea unei doze de trei până la de cinci ori mai mare decât doza terapeutică s-a observat apariţia unor semne tranzitorii de disconfort atribuite disconfortului la nivelul locului de administrare şi care au inclus: emisiuni vocale excesive şi agitaţie.
De asemenea, s-a observat şchiopătură când membrul posterior a fost utilizat pentru administrarea medicamentului.
La miei (în vârstă de circa 6 săptămâni), la doze de trei sau de cinci ori mai mare decât doza recomandată,au fost observate semne tranzitorii atribuite disconfortului de la locul de injectare şi au inclus mers înapoi, agitarea capului, frecarea locului de injectare, întindere pe jos şi ridicare, behăit.

3.11 Restricţii speciale de utilizare şi condiţii speciale de utilizare, inclusiv restricţii privind utilizarea medicamentelor de uz veterinar antimicrobiene şi antiparazitare, pentru a limita riscul de dezvoltare a rezistenţei

Nu este cazul.

3.12 Perioade de aşteptare

Bovine (carne şi organe): 22 zile.
Porcine (carne şi organe): 13 zile.
Ovine (carne şi organe): 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.
Nu se va utilizează în perioada de gestaţie la animale destinate să producă lapte pentru consum uman, în interval de 2 luni până la fătare.

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

4. INFORMAŢII FARMACOLOGICE

4.1 Codul ATCvet: QJ01FA94

4.2 Farmacodinamie

Tulatromicina este un agent antimicrobian, o macrolidă semisintetică, obţinută printr-un proces de fermentaţie. Se diferenţiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acţiune care este determinată de cele 3 grupări amino; din acest motiv a fost desemnată ca aparţinând unei subclase chimice denumită triamilide.
Macrolidele sunt antibiotice cu activitate bacteriostatică şi inhibă biosinteza proteinelor esenţiale prin caracteristica lor esenţială de a se cupla cu ARN-ulribozomal bacterian. Ele acţionează prin stimularea disocierii peptidil-tARN de la nivelul ribozomului în cursul procesului de translocaţie.
Tulatromicina este activă *in vitro* contra *Histophilus somni, Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida şi Mycoplasma bovis şi împotriva Actinobacillus pleuropneumoniae, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus parasuis, Pasteurella multocida şi Mycoplasma hyopneumoniae*, cei mai frecvenţi agenţi patogeni de origine bacteriană asociaţi, în general, cu afecţiunile respiratorii la bovine şi porci. Valori crescute ale concentraţiei minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Histophilus somni* şi *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* s-a demonstrat activitate împotriva *Dichelobacter nodosus* (vir), agentul patogen bacterian cel mai frecvent asociat cu pododermatita infecţioasă (şchiop) la oi.
Tulatromicina are, de asemenea in vitro, activitate împotriva *Moraxella bovis*, germenul patogen bacterian cel mai frecvent asociat cu cheratoconjunctivita infecţioasă bovină (CIB).
Institutul de standarde clinice şi de laborator CLSI a stabilit valorile critice clinice pentru tulatromicină împotriva *M. haemolytica, P. multocida şi H. somni* de origine respiratorie bovină şi *P. multocida şi B. bronchiseptica* de origine respiratorie porcină ca ≤16 µg / ml susceptibile şi ≥64 µg / ml rezistente.
Pentru *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie porcină, valorile critice sensibile sunt stabilite la 6 ≤64 µg / ml. CLSI a publicat, de asemenea, valorile critice clinice pentru tulatromicină pe baza unei metode de difuzie a discului (documentul CLSI VET08, ediţia a 4-a, 2018). Nu sunt disponibile valorile critice clinice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST şi nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea substanţelor antibacteriene împotriva speciilor veterinare de Mycoplasma şi, prin urmare, nu au fost stabilite criterii interpretative.
Rezistenţa la macrolide poate să apară prin mutaţii ale genelor care codează ARN-ul ribozomal bacterian (ARNr) sau unele proteine ribozomale; prin modificarea enzimatică (metilare) a segmentului ţintă 23S a ARNr ribozomal apare o rezistenţă încrucişată cu lincosamidele şi cu grupul B a streptograminelor (rezistenţă MLSB); prin inactivare enzimatică sau prin eflux macrolidic. Rezistenţa de tip MLSB poate fi constitutivă sau generată.
Rezistenţa poate fi codată la nivelul plasmidic sau cromozomial şi poate fi transferată dacă este asociată cu plasmidele, cu transpozonii, elemente integrative şi conjugative. În plus, plasticitatea genomică a Mycoplasma este îmbunătăţită prin transferul orizontal al fragmentelor cromozomiale mari.
În plus faţă de proprietăţile sale antimicrobiene, tulatromicina demonstrează acţiuni imuno-modulatoare şi anti-inflamatorii în studii experimentale. La bovine şi porci celulele polimorfonucleare (PMN; neutrofile), tulatromicina promovează apoptoza (moartea programată a celulelor) şi eliminarea celulelor apoptozice de macrofage. Acesta scade producţia de mediatori pro-inflamatori leukotriene B4 şi CXCL-8 şi induce producerea lipidei anti-inflamatorii şi pentru vindecare lipoxin A4.

4.3 Farmacocinetică

La bovine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale subcutanată a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală, a fost caracterizat prin absorbţia rapidă şi extensivă urmată de distribuţie ridicată şi eliminare lentă. Concentraţia maximă (Cmax) la nivelul plasmei a fost de aproximativ 0,5 µg/ml; această concentraţie a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei (Tmax).

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

Concentraţiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidenţă certă a unei acumulări substanţiale de tulatromicină în neutrofile şi macrofage alveolare. Totuşi, concentraţiile tulatromicineiin vivola nivelul locului infecţiei în plămân nu sunt cunoscute. Concentraţiile maxime ale produsului au fost urmate de o uşoară descreştere la nivel sistemic cu o perioadă aparentă de înjumătăţire la nivel plasmatic(t½) de 90 de ore. Cuplarea cu proteinele plasmatice a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuţie în starea de echilibru plasmatic (Vss) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 11 l/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea subcutanată la bovine a fost de aproximativ 90%.
La porci, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale intramusculară a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală, a fost de asemenea caracterizat prin absorbţia rapidă şi extensivă urmată de distribuţie ridicată şi eliminare lentă. Concentraţia maximă (Cmax) la nivelul plasmei a fost de aproximativ 0,6 µg/ml; această concentraţie a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei (Tmax). Concentraţiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidenţă certă a unei acumulări substanţiale de tulatromicină în neutrofile şi macrofage alveolare. Totuşi, concentraţiile tulatromicineiin vivola nivelul locului infecţiei în plămân nu sunt cunoscute. Concentraţiile maxime ale produsului au fost urmate de o uşoară descreştere la nivel sistemic cu o perioadă aparentă de înjumătăţire la nivel plasmatic(t½) de 91 de ore. Cuplarea cu proteinele plasmatice a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuţie în starea de echilibru plasmatic (Vss) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 13,2 l/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la porci a fost de aproximativ 88%.
La oi, profilul farmacocinetic al tulatromicinei, atunci când este administrată ca doză intramusculară unică de 2,5 mg / kg greutate corporală, realizează concentraţia plasmatică maximă (Cmax) de 1,19 µg / ml la aproximativ 15 de minute (Tmax) după administrare şi a avut un timp de înjumătăţire prin eliminare (t1/2) de 69,7 ore. Legarea de proteinele plasmatice a fost de aproximativ 60-75%. Volumul de distribuţie în starea de echilibru plasmatic (Vss) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 31,7 l / kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la oi a fost de 100%

5. INFORMAŢII FARMACEUTICE

5.1 Incompatibilităţi majore

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament de uz veterinar nu trebuie amestecat cu alte medicamente de uz veterinar.

5.2 Termen de valabilitate

Termenul de valabilitate al medicamentului de uz veterinar aşa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani.
Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 zile.

5.3 Precauţii speciale pentru depozitare

Acest medicament de uz veterinar nu necesită condiţii speciale de depozitare.

5.4 Natura şi compoziţia ambalajului primar

Flacon de sticlă incoloră tip 1 cu dop de clorobutil îmbrăcat cu fluoropolimer, sigilat cu capsă din aluminiu si plastic. Flacon din plastic translucid multistrat cu dop de clorobutil îmbrăcat cu fluoropolimer, sigilat cu capsă din aluminiu si plastic.

Dimensiunile ambalajului:
Cutie de carton conţinând 1 flacon de sticlă de 20 ml
Cutie de carton conţinând 1 flacon de plastic de 50 ml
Cutie de carton conţinând 1 flacon de plastic de 100 ml

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

Cutie de carton conținând 1 flacon de plastic de 250 ml
Cutie de carton conținând 1 flacon de plastic de 500 ml
Flacoanele de 500 ml nu vor fi utilizate la suine şi ovine.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

5.5 Precauții speciale pentru eliminarea medicamentului de uz veterinar neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea acestor produse

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deşeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a medicamentelor de uz veterinar neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu legislația națională şi cu sistemele de colectare aplicabile medicamentului de uz veterinar respectiv.

6. NUMELE DEȚINĂTORULUI CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

7. NUMĂRUL(NUMERELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

210088

8. DATA PRIMEI ÎNREGISTRĂRI

11/10/2021

9. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A REZUMATULUI CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI DE UZ VETERINAR

06/2025

10. CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR

Medicament de uz veterinar care se eliberează cu prescripție.

Informații detaliate privind acest medicament de uz veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Republicii Moldova - Registrul de stat al medicamentelor de uz veterinar (https://registru.ansa.gov.md/).