



23. august 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Tullavis, injektionsvæske, opløsning 100 mg/ml

0. D.SP.NR.

31756

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Tullavis

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

Aktivt stof:

Tulathromycin 100 mg

Hjælpestof:

Monothioglycerol 5 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til gullig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter

Kvæg, svin og får.

4.2 Terapeutiske indikationer

Kvæg

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos kvæg (BRD) forårsaget af tulathromycin følsomme *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skalkonstateres inden produktet anvendes.

Behandling af Infeksiøs Bovin Keratokonjunktivitis (IBK) forårsaget af tulathromycin følsomme *Moraxella bovis*.

Svin

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af tulathromycin følsomme *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal konstateres inden produktet anvendes. Produktet må kun anvendes til svin, som forventes at udvikle sygdommen inden for 2–3 dage.

Får

Behandling af tidlige faser af smitsom pododermatitis (klovsyge), som er forbundet med den virulente *Dichelobacter nodosus*, som kræver systemisk behandling.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for antibiotika af macrolid gruppen eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler

Krydsresistens med andre macrolider forekommer. Må ikke administreres samtidig med antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme såsom macrolider og lincosamider.

Får

Virkningen af antimikrobiel behandling af klovsyge kan nedsættes af andre faktorer såsom våde omgivelser såvel som u hensigtsmæssig driftsledelse. Behandling af klovsyge bør derfor foretages sammen med andre redskaber til besætningsstyring som f.eks. at sørge for tørre omgivelser.

Antibiotikabehandling af godartet klovsyge anses ikke for hensigtsmæssigt. Tulathromycin har vist begrænset virkning hos får med svære kliniske tegn eller kronisk klovsyge og bør derfor kun gives i tilfælde af tidlige faser af klovsyge.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Behandling skal baseres på følsomhedstest af bakterien isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen baseres på lokal (regional, besætningsniveau) epidemiologisk information om målbakteriens følsomhed. Den officielle nationale og regionale politik om antimikrobielle midler skal tages i betragtning ved brugen af veterinærlægemidlet.

Brug af produktet som afviger fra de instruktioner, som er anført i produktresumeeet kan øge prævalensen af tulathromycin resistente bakterier og kan nedsætte effekten af behandling med andre macrolider, lincosamider og gruppe B-streptogramin grundet risiko for udvikling af krydsresistens.

Hvis der forekommer en overfølsomhedsreaktion, skal der øjeblikkeligt gives passende behandling.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Tulathromycin er irriterende for øjnene. I tilfælde af kontakt med øjnene ved hændeligt uheld skal øjnene straks skylles i rent vand.

Tulathromycin kan give sensibilisering ved hudkontakt. I tilfælde af kontakt med huden ved hændeligt uheld, bør det berørte område vaskes omgående med sæbe og vand.

Vask hænder efter brug.

I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Andre forsigtighedsregler

-

4.6 Bivirkninger

Subkutan applikation af veterinærlægemidlet til kvæg forårsager forbigående smertereaktion og lokal hævelse på injektionsstedet, som kan vedvare i op til 30 dage med hyppighed "meget almindelig". En sådan reaktion har ikke været observeret hos svin og får efter intramuskulær injektion.

Patomorfologiske reaktioner på injektionsstedet (herunder reversible ændringer af blodophobning, ødemer, fibrose og blødninger) er meget almindelige hos kvæg og svin i omkring 30 dage efter injektion.

Hos får er forbigående tegn på ubehag (hovedrystning, gubben på injektionsstedet, gå baglæns) meget almindelige efter intramuskulære injektioner. Disse tegn forsvinder inden for få minutter.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Laboratoriestudier med rotter og kaniner har ikke vist nogle teratogene, føtotoxiske eller maternotoxiske egenskaber.

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke klarlagt.

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Kvæg

Subkutan anvendelse.

En enkelt subkutan injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt). Til behandling af kvæg over 300 kg legemsvægt deles dosen således at højst 7,5 ml injiceres på samme sted.

Svin

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt intramuskulær injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt) i nakkemusklens.

Til behandling af svin over 80 kg legemsvægt deles dosen således at ikke mere end 2 ml bliver injiceret på samme sted.

Ved alle luftvejsinfektioner anbefales det at behandle dyrene i den tidlige fase af sygdomsforløbet og at vurdere virkningen indenfor 48 timer efter injektionen. Hvis de kliniske tegn på luftvejsinfektion fortsætter eller forværres, eller hvis der er tilbagefald, så bør der behandles med et andet antibiotikum og fortsættes hermed indtil de kliniske tegn er forsvundet.

Får

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt intramuskulær injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt) i nakkemusklens.

For at sikre korrekt dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt for at undgå underdosering. Det er sikkert, at punktere proppen op til 100 gange.

Det anbefales at benytte en aspirationskanyle eller automatsprøjte ved gentagne udtag fra beholder for at undgå overdreven gennemhulning af proppen.

4.10 Overdosering

Hos kvæg er der ved doser på tre, fem eller ti gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn på ubehag fra injektionsstedet som inkluderede rastløshed, hovedrystning, skrabning i jorden og kortvarig nedsat foderindtagelse. Hos kvæg doseret med fem-seks gange anbefalet dosis er observeret mild myokardiedegeneration.

Hos unge svin der vejede ca. 10 kg, blev der efter indgift af tre eller fem gange den terapeutiske dosis observeret forbigående tegn på ubehag på injektionsstedet som inkluderede overdreven vokalisering og rastløshed. Halvhed blev også observeret ved injektion i bagbenet.

Hos lam (ca. 6 uger gamle) er der ved doser på tre eller fem gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn, der blev tilskrevet ubehag på injektionsstedet, og omfattede at gå baglæns, hovedrystning, gubben på injektionsstedet, lægge sig ned og rejse sig op, brægen.

4.11 Tilbageholdelsestid

Kvæg: Slagtning: 22 dage.

Svin: Slagtning: 13 dage.

Får: Slagtning: 16 dage.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes til drægtige dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde, inden for 2 måneder forud for den forventede fødselsdato.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk brug, macrolider. ATCvet-kode: QJ 01 FA 94.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tulathromycin er et semisyntetisk macrolid antimikrobielt stof, som stammer fra et fermenteringsprodukt. Det adskiller sig fra mange andre macrolider ved den lange virkningstid som delvist skyldes stoffets tre aminogrupeer. Derfor er det tildelt den kemiske undergruppebetegnelse triamilid.

Macrolider er antibiotika med bakteriostatisk virkning som hæmmer vigtige proteinbiosynteser gennem selektiv binding til bakterielt ribosomalt RNA. De virker ved at stimulere spaltningen af peptidyl-tRNA fra ribosomerne under translokationsprocessen.

Tulathromycin er aktivt *in vitro* mod *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*, samt mod *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*, de patogene bakterier, som oftest forårsager luftvejsinfektioner hos henholdsvis kvæg og svin. Forhøjede værdier af den mindste hæmmende koncentration (MIC) er fundet i nogle isolater af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro*-aktivitet mod *Dichelobacter nodosus* (virulent), som er det bakterielle patogen, der oftest forbindes med smitsom pododermatitis (klovsyge), er påvist hos får.

Tulathromycin er også aktivt *in vitro* mod *Moraxella bovis*, den patogene bakterie, som oftest forårsager Infeksiøs Bovin Keratokonjunktivitis (IBK).

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastsat de kliniske grænseværdier for tulathromycin over for *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni*, der stammer fra luftvejene hos kvæg, og *P. multocida* og *B. bronchiseptica*, der stammer fra luftvejene hos svin, som ≤ 16 µg/ml følsom og ≥ 64 µg/ml resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til ≤ 64 µg/ml. CLSI har også udgivet kliniske grænseværdier for tulathromycin baseret på en disk diffusionstestmetode (CLSI-dokument VET08, 4. udg., 2018). Der er ingen tilgængelige kliniske grænseværdier for *H. parasuis*. Hverken EUCAST eller CLSI har udviklet standardmetoder for test af antibakterielle stoffer mod veterinære *Mycoplasma* arter, og derfor er der ikke fastsat nogen fortolkningskriterier.

Macrolidresistens kan udvikles ved mutation i gener der koder for ribosomalt RNA (rRNA) eller nogle ribosomale proteiner; ved enzymatisk modifikation (methylering) af det specifikke 23S rRNA, hvilket ofte giver anledning til krydsresistens med lincosamider og gruppe B-streptogramin (MLS_B resistens); ved enzymatisk inaktivering eller ved efflux af macrolider. MLS_B-resistens kan være konstitutiv eller induktiv. Resistens kan være

kromosomal eller plasmidkodet og kan blive overført i forbindelse med transposoner, plasmider, integrerede og konjugerende elementer. Derudover forstærkes *Mycoplasmas* genomiske plasticitet af den horisontale overførsel af store kromosomale fragmenter.

Ud over de antimikrobielle egenskaber udviser tulathromycin immunmodulerende og antiinflammatoriske virkninger i eksperimentelle studier. I både bovine og porcine polymorfonukleære celler (PMN'er, neutrofiler) fremmer tulathromycin apoptose (programmeret celledød) og nedbrydning af apoptotiske celler af makrofager. Det nedsætter produktionen af de pro-inflammatoriske mediatorer leukotrien B4 og CXCL-8 og inducerer produktion af det antiinflammatoriske og pro-opløsende lipid lipoxin A4.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos kvæg, var den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkelt subkutan dosis på 2,5 mg pr. kg legemsvægt karakteriseret ved hurtig og udtalt absorption efterfulgt af en høj fordeling og langsom udskillelse. Den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) var ca. 0,5 µg/ml. Dette var opnået ca. 30 minutter efter dosering (T_{max}). Koncentrationer af tulathromycin i lungehomogenat var betydeligt større end i plasma. Der er en stærk evidens for en betydelig akkumulering af tulathromycin i neutrofile og alveolære makrofager. In vivo koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungerne er ikke kendt. Maksimal koncentration i plasma blev efterfulgt af en langsom udskillelse med en tilsyneladende halveringstid ($t_{1/2}$) på 90 timer. Plasmaproteinbindingen var lav, omkring 40 %.

Fordelingsvolumen ved steady-state (V_{ss}) bestemt efter intravenøs indgift var 11 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter subkutan administration hos kvæg var ca. 90 %.

Hos svin, var den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkelt intramuskulær dosis på 2,5 mg pr. kg legemsvægt, karakteriseret ved hurtig og udtalt absorption efterfulgt af en høj fordeling og langsom udskillelse. Den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) var ca. 0,6 µg/ml. Dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering (T_{max}). Tulathromycin koncentrationer i lungehomogenat var betydeligt større end i plasma. Der er en stærk evidens for en betydelig akkumulation af tulathromycin i neutrofile og alveolære makrofager. In vivo koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungerne er ikke kendt. Maksimal koncentration i plasma blev efterfulgt af en langsom udskillelse med en tilsyneladende halveringstid ($t_{1/2}$) på ca. 91 timer. Plasmaproteinbindingen var lav, omkring 40 %.

Fordelingsvolumen ved steady-state (V_{ss}) bestemt efter intravenøs indgift var 13,2 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær administration hos svin var ca. 88 %.

Hos får blev den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkelt intramuskulær dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt opnået ved en maksimal plasmakoncentration (C_{max}) på 1,19 µg/ml. Dette blev opnået ca. 15 minutter (T_{max}) efter dosering, og halveringstiden ($t_{1/2}$) var 69,7 timer.

Plasmaproteinbindingen var ca. 60-75 %. Fordelingsvolumen ved steady-state (V_{ss}) bestemt efter intravenøs indgift var 31,7 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær administration hos får var 100 %.

5.3 Miljømæssige forhold

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Monothioglycerol
Propylenglycol
Citronsyre
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 3 år.
Efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30 °C.

6.5 Emballage

Klar glas (Type II Ph. Eur.) hætteglas lukket med en bromobutylgummiprop og forseglet med et aluminiumslåg.

Pakningsstørrelser

Kartonæske indeholdende 1 hætteglas à 20 ml.
Kartonæske indeholdende 1 hætteglas à 50 ml.
Kartonæske indeholdende 1 hætteglas à 100 ml.
Kartonæske indeholdende 1 hætteglas à 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LIVISTO Int'1, S.L.
Av. Universitat Autònoma, 29
08290 Cerdanyola del Vallès (Barcelona)
Spanien

Repræsentant

Salfarm Danmark A/S
Nordager 19
6000 Kolding

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
63203
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
13. oktober 2020
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
23. august 2022
- 11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE**
BP