

## 1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Tulissin 100 mg/ml, injektionsvæske, opløsning, til kvæg, svin og får

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

### Aktivt stof:

Tulathromycin 100 mg

### Hjælpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til let farvet opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg, svin og får.

### 4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

#### Kvæg

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

Behandling af infektiøs bovin keratokonjunktivitis (IBK) forårsaget af *Moraxella bovis* følsomme for tulathromycin.

#### Svin

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* følsomme for tulathromycin. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal være konstateret, inden produktet anvendes.

Veterinærlægemidlet 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 makrolid gruppen eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

#### **4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til**

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

##### Får

Virksomheden af antibiotika-behandling af klovtsyge kan nedsættes af andre faktorer såsom våde omgivelser såvel som u hensigtsmæssig bedriftsledelse. Behandling af klovtsyge bør derfor foretages sammen med andre redskaber til besætningsstyring som f.eks. at sørge for tørre omgivelser.

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

#### **4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Brugen af veterinærlægemidlet skal baseres på resistensbestemmelse af bakterien isoleret fra dyret. Hvis det ikke er muligt, bør behandlingen baseres på lokal (regions- eller besætningsniveau) epidemiologisk information om målbakteriernes følsomhed.

Den officielle nationale og regionale politik om antimikrobielle midler skal tages i betragtning ved brugen af præparatet. Anvendelse af præparatet der afviger fra vejledningerne i produktresuméet kan øge prævalensen af bakterier, der er resistente over for tulathromycin og kan nedsætte virkningen af behandlingen med andre makrolider, lincosamider og gruppe B-streptogramin på grund af potentialet for krydsresistens.

Hvis en overfølsomhedsreaktion opstår, bør passende behandling gives øjeblikkeligt.

##### Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

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, hvilket kan resultere i hudrødmen (erytem) og/eller dermatitis. I tilfælde af kontakt med huden ved hændeligt uheld, bør det berørte område vaskes omgående med sæbe og vand.

Vask hænder efter brugen.

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

Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion som følge af utilsigtet eksponering (identificeret ved f.eks. kløe, vejrtrækningsproblemer, kløende udslæt, hævelse i ansigtet, kvalme, opkast), skal passende behandling administreres. Søg omgående lægehjælp og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

#### **4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)**

Ved subkutan applikation af veterinærlægemidlet til kvæg er forbigående smertereaktion og lokal hævelse på injektionsstedet, som kan vedvare i op til 30 dage, meget almindeligt forekommende. En sådan reaktion har ikke været set hos svin og får efter intramuskulær injektion.

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

Hos får er forbigående symptomer på ubehag (hovedrystning, gnubben på injektionsstedet, viger baglæns) meget almindelige efter intramuskulær injektion. Disse symptomer 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 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning**

Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke vist nogle teratogene, føtotoxiske eller maternotoksiske egenskaber. Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

#### **4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ingen kendte.

#### **4.9 Dosering og indgivelsesvej**

##### 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 injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt) i nakkeregionen.

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 symptomer på luftvejsinfektion fortsætter eller forværres, eller hvis der er tilbagefald, så bør der behandles med et andet antibiotikum og fortsættes hermed indtil de kliniske symptomer er forsvundet.

##### Får

Intramuskulær anvendelse.

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

For at sikre korrekt dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt for at undgå underdosering. Ved samtidig behandling af grupper af dyr anbefales det at benytte særskilt kanyle til udtagning eller en automatsprøjte, for at undgå overdreven perforering. Proppen kan perforeres op til 20 gange.

#### **4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt**

Hos kvæg er der ved doser på tre, fem eller ti gange den anbefalede dosis set forbigående symptomer, som kan henføres til ubehag fra injektionsstedet, herunder rastløshed, hovedrystning, skraben i jorden og kortvarig nedsat foderindtag. Let myokardie-degeneration er set hos kvæg doseret med fem til seks gange anbefalet dosis.

Hos unge svin der vejede ca. 10 kg, blev der efter indgift af tre eller fem gange den terapeutiske dosis set forbigående symptomer, som kan henføres til på ubehag fra injektionsstedet, herunder overdreven vokaliseringen og rastløshed. Halthed blev også set når bagben var brugt som injektionssted.

Hos lam (ca. 6 uger gamle) er der ved doser på tre eller fem gange den anbefalede dosis set forbigående symptomer, som kan henføres til ubehag fra injektionsstedet, herunder at vige baglæns, hovedrystning, gubben på injektionsstedet, lægge sig ned og rejse sig op, brægen.

#### 4.11 Tilbageholdelsestid

Kvæg (Slagtning): 22 døgn.

Svin (Slagtning): 13 døgn.

Får (Slagtning): 16 døgn.

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: Antibiotika til systemisk brug, makrolider. ATCvet-kode: QJ01FA94.

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tulathromycin er et semisyntetisk makrolid antimikrobielt stof, som stammer fra et fermenteringsprodukt. Det udskiller sig fra mange andre makrolider ved den lange virkningstid som delvis skyldes de tre aminogruupper. Derfor er det tildelt den kemiske undergruppebetegnelse triamilid.

Makrolider er bakteriostatisk antibiotika og hæmmer vigtige proteinbiosynteser via den selektive binding til bakterielt ribosomalt RNA. De virker ved at stimulere spaltningen af peptidyl-tRNA fra ribosomerne under translaktionsprocessen.

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 er påvist mod *Dichelobacter nodosus* (virulent), som er det bakterielle patogen, der oftest forbindes med smitsom pododermatitis (klovsyge) hos får.

Tulathromycin er også aktivt *in vitro* mod *Moraxella bovis*, den patogene bakterie, som oftest forårsager infektiøs 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  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$  følsom og  $\geq 64 \mu\text{g/ml}$  resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til  $\leq 64 \mu\text{g/ml}$ . 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.

Resistens over for makrolider kan udvikles ved mutation i gener der koder for ribosomalt RNA (rRNA) eller nogle ribosomale proteiner; ved enzymatisk modifikation (metylering) af det specifikke 23S rRNA, hvilket ofte giver krydsresistens med lincosamider og gruppe B-streptograminer (MLS<sub>B</sub> resistens); ved enzymatisk inaktivering eller ved makrolid efflux. MLS<sub>B</sub> resistens kan være konstitutiv eller induktiv. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan blive overført i forbindelse med transposomer, 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, neutrofile granulocytter) fremmer tulathromycin apoptose (programmeret celledød) og nedbrydning af apototiske 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 oplysninger

Hos kvæg, var den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkel subkutan dosis af 2,5 mg pr. kg legemsvægt karakteriseret af hurtig og fuldstændigt 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 akkumulation af tulathromycin i neutrofile granulocytter og alveolære makrofager. Imidlertid er *in vivo* koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungerne ikke kendt. Maximal 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 var hos kvæg ca. 90%.

Hos svin, var den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkel intramuskulær dosis af 2,5 mg pr. kg legemsvægt, karakteriseret af hurtig og fuldstændigt absorption efterfulgt af en høj fordeling og langsom udskillelse. Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) var ca. 0,6 µg/ml. Dette var 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 granulocytter og alveolære makrofager. Imidlertid er *in vivo* koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungerne ikke kendt. Maximal 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 var ca. 88% hos svin.

Hos får blev den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkelt intramuskulær dosis af 2,5 mg/kg legemsvægt opnået ved en maksimal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) på 1,19 µg/ml. Dette var 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 var 100% hos får.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

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

### 6.2 Væsentlige uforligeligheder

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

### **6.3 Opbevaringstid**

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år .  
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Den indre emballages art og indhold**

Klart hætteglas af Type I glas med en fluoropolymercoated chlorobutyl- eller bromobutylgummiprop og aluminiumsforsegling.

#### Pakningsstørrelser:

Papæske med 1 hætteglas med 20 ml  
Papæske med 1 hætteglas med 50 ml  
Papæske med 1 hætteglas med 100 ml  
Papæske med 1 hætteglas med 250 ml med eller uden beskyttelseskappe.  
Papæske med 1 hætteglas med 500 ml med eller uden beskyttelseskappe.

Hætteglasset med 500 ml må ikke bruges til svin og får.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne**

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

## **7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> avenue 2065m LID  
06516 Carros  
Frankrig

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

EU/2/20/252/001-007

## **9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 24/04/2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG**

Ikke relevant.