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

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele	**Kvantitativ sammensætning, hvis oplysningen er vigtig for korrekt administration af veterinærlægemidlet**
Monothioglycerol	5 mg
Propylenglycol	
Citronsyre	
Saltsyre (til pH-justering)	
Natriumhydroxid (til pH-justering)	
Vand til injektionsvæsker	

Klar, farveløs til let farvet opløsning.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg, svin og får.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, 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.* Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal være konstateret, inden produktet anvendes.
Behandling af infektiøs bovin keratokonjunktivitis (IBK) forårsaget af *Moraxella bovis*.

Svin
Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumonia, Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. 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 pododermatisis (klovsyge), som er forbundet med den virulente *Dichelobacter nodosus*, som kræver systemisk behandling.

3.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for antibiotika af makrolidgruppen eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

3.4 Særlige advarsler

Krydsresistens er blevet vist mellem tulathromycin og andre makrolider i målpatogenet/målpatogenerne. Brugen af veterinærlægemidlet bør overvejes nøje, når resistensbestemmelse har vist resistens over for tulathromycin, fordi dets effektivitet kan være nedsat. Må ikke administreres samtidig med antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme såsom makrolider og lincosamider.

Får
Virkningen af antibiotika-behandling af klovsyge kan nedsættes af andre faktorer såsom våde omgivelser såvel som uhensigtsmæssig bedriftsledelse. 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 symptomer eller kronisk klovsyge og bør derfor kun gives i de tidlige faser af klovsyge.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Brugen af veterinærlægemidlet skal baseres på identifikation og resistensbestemmelse af målpatogenet. Hvis det ikke er muligt, bør behandlingen baseres på epidemiologisk information og viden om målpatogenernes følsomhed på besætningsniveau eller på lokalt/regionalt niveau.

Brugen af veterinærlægemidlet skal være i overensstemmelse med den officielle nationale og regionale politik om antimikrobielle midler

Valg af et antibiotikum med lavere risiko for antimikrobiel krydsresistens (lavere AMEG-kategori) bør anvendes til førstelinjebehandling, hvor resistensbestemmelse tyder på den sandsynlige effektivitet af denne tilgang.

Hvis en overfølsomhedsreaktion opstår, bør passende behandling gives øjeblikkeligt.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet 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 utilsigtet kontakt med huden ved hændeligt uheld, bør det berørte område vaskes omgående med sæbe og vand.
Vask hænder efter brugen.
I tilfælde af utilsigtet 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. Der skal straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Kvæg:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Hævelse på injektionsstedet[1], fibrose på injektionsstedet[1], blødning på injektionsstedet[1], ødem på injektionsstedet[1], reaktion på injektionsstedet[2], smerter på injektionsstedet[3]

[1] Kan vedvare i cirka 30 dage efter injektion.
[3] Reversible ændringer af kongestion.
[4] Forbigående.

Svin:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Reaktion på injektionsstedet[1,2], fibrose på injektionsstedet[1], blødning på injektionsstedet[1], ødem på injektionsstedet[1]

[1] Kan vedvare i cirka 30 dage efter injektion.
[2] Reversible ændringer af kongestion.

Får:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Ubehag[1]

[1] Forbigående, forsvinder inden for få minutter: hovedrystning, gnubben på injektionsstedet, viger baglæns.

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se også indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt.
Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit/risk-forholdet.
Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske virkninger.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

3.9 Administrationsveje og dosering

Kvæg:

Subkutan anvendelse.

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

For at sikre korrekt dosering bør legemsvægten beregnes så nøjagtigt som muligt. 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.

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

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 vokaliseren 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, gnubben på injektionsstedet, lægge sig ned og rejse sig op, brægen.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Kvæg (kød og indvolde): 22 døgn.
Svin (kød og indvolde): 13 døgn.
Får (kød og indvolde): 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 fødsel.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode: QJ01FA94.

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

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

Makrolider er bakteriostatiske 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 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 er påvist mod *Dichelobactor 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 ≤16 mikrog/ml følsom og ≥64 mikrog/ml resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til ≤64 mikrog/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_B resistens); ved enzymatisk inaktivering eller ved makrolid efflux. MLS_B 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 granulocyter) 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.

4.3 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 mikrog/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 granulocyter 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 mikrog/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 granulocyter 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 mikrog/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.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

5.2 Opbevaringstid

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

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsforhold for dette veterinærlægemiddel.

5.4 Den indre emballages art og indhold

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

Pakningsstørrelser:
Papæske med ét hætteglas med 20 ml
Papæske med ét hætteglas med 50 ml
Papæske med ét hætteglas med 100 ml
Papæske med ét hætteglas med 250 ml med eller uden beskyttelseskappe.

Papæske med ét hætteglas med 500 ml med eller uden beskyttelseskappe.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

VIRBAC

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/2/20/252/001 (20 ml)
EU/2/20/252/002 (50 ml)
EU/2/20/252/003 (100 ml)
EU/2/20/252/004 (250 ml)
EU/2/20/252/005 (250 ml med beskyttelseskappe)
EU/2/20/252/006 (500 ml)
EU/2/20/252/007 (500 ml med beskyttelseskappe)

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 24/04/2020

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).