

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Tulissin 25 mg/ml, injektionsvæske, opløsning, til svin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

Aktivt stof :

Tulathromycin 25 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

Svin.

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

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumonia*, *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.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for antibiotika af makrolidgruppen 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.

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)

Patomorfologiske reaktioner på injektionsstedet (herunder reversible ændringer af kongestion, ødemer, fibrose og blødninger) findes i ca. 30 dage efter injektion.

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

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/10 kg legemsvægt) i nakkeregionen.

Til behandling af svin over 40 kg legemsvægt deles dosen således, at ikke mere end 4 ml bliver injiceret på samme sted.

For 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.

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 30 gange.

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

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.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning: 13 døgn.

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 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 *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*, de patogene bakterier som oftest forårsager luftvejsinfektioner hos svin. Forhøjede værdier af den mindste hæmmende koncentration (MIC) er fundet i nogle isolater af *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastsat de kliniske grænseværdier for tulathromycin over for *P. multocida* og *B. bronchiseptica*, der stammer fra luftvejene hos svin, som ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ følsom og ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til ≤ 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 ikke fastsat 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 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 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.

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 uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, 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.

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^{ère} avenue 2065m LID
06516 Carros
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/20/252/008-012

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.