## 1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

**Aktivt stof:**
Tulathromycin 25 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

Svin.

### 3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, 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*. 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.

### 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.

## 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.

Val 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

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

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

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml af veterinærlægemidlet/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 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 30 gange.

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

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.

### 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)

Kød og indvolde: 13 døgn.

## 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 *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 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 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 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 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.

## 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.

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/2/20/252/008 (20 ml)
EU/2/20/252/009 (50 ml)
EU/2/20/252/010 (100 ml)
EU/2/20/252/011 (250 ml)
EU/2/20/252/012 (250 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.