BILAG I

PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Tulaven 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, fortyndet (til pH-justering)	
Natriumhydroxid (til pH-justering)	
Vand til injektionsvæsker	

Klar, farveløs til lysegul 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 *Histophilussomni*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma bovis*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal konstateres, 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*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal konstateres, 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 *Dichelobacternodosus*, 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 påvist mellem tulathromycin og andre makrolider i målpatogenet/-patogenerne. Brug af veterinærlægemidlet skal overvejes nøje, når følsomhedstest har vist tolathromycinresistens, da effekten kan blive reduceret. Må ikke administreres samtidig med antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme såsom makrolider og lincosamider.

Får
Virkningen af antimikrobiel behandling af klovsyge kan nedsættes af andre faktorer såsom våde omgivelser såvel som uhensigtsmæssig 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.

3.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:
Behandling skal baseres på identifikation og følsomhedstest af målpatogenet/-patogenerne.
Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen baseres på epidemiologisk information og viden om følsomhed hos målpatogener på bedriftsniveau eller på lokalt/regionalt niveau. Brug af lægemidlet skal følge den officielle nationale og regionale politik om antimikrobielle midler.

Et antibiotikum med lavere risiko for udvikling af antimikrobiel resistens (lavere AMEG kategori) bør anvendes som første behandling, hvis følsomhedstest indikerer sandsynlighed for effekt med denne tilgang.

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

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 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.

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.

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 injekstedet[1], Blødning på injektionsstedet[1], Ødemer på injektionsstedet[1], Reaktioner på injektionsstedet[2], Smerter på injektionsstedet[3]

[1] Kan vedvare i op til 30 dage efter injektion.
[2] Reversible ændringer af kongestion
[3] Forbigående

Svin:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Reaktioner på injektionsstedet[1,2], Fibrose på injekstedet[1], Blødning på injektionsstedet[1], Ødemer på injektionsstedet[1]

[1] Kan vedvare i op til 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, gå 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.

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

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 veterinærlægemiddel/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 veterinærlægemiddel/40 kg legemsvægt) i nakkemusklen.

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 veterinærlægemiddel/40 kg legemsvægt) i nakkemusklen.

For at sikre korrekt dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt.
Det anbefales at benytte en gennemstikskanyle eller automatsprøjte ved gentagne udtag fra beholder for at undgå overdreven gennemhulning af proppen. Det er sikkert at punktere proppen 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 observeret forbigående tegn på ubehag fra injektionsstedet samt rastløshed, hovedrystning, skraben i jorden og kortvarig nedsat foderindtagelse. Hos kvæg doseret med fem-seks gange anbefalet dosis er observeret mild myokardie-degeneration.

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. Halthed blev også observeret når bagbenet var brugt som injektionssted.

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, herunder at gå 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: 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.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode:
QJ01FA94.

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

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

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

Tulathromycin er aktivt *in vitro* mod *Histophilussomni Mannheimiahaemolytica*, *Pasteurellamultocida*, og *Mycoplasmabovis*, samt mod *Actinobacilluspleuropneumoniae*, *Bordetellabronchiseptica, Haemophilusparasuis, Pasteurellamultocida og Mycoplasmahyopneumoniae*, 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 *Histophilussomni* og *Actinobacilluspleuropneumoniae*. *In vitro*-aktivitet mod *Dichelobactornodosus* (virulent), som er det bakterielle patogen, der oftest forbindes med smitsom pododermatitis (klovsyge), er påvist hos får.

Tulathromycin er også aktivt *in vitro* mod *Moraxellabovis*, 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 mcg/ml følsom og ≥64 mcg/ml resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til ≤64 mcg/ml. CLSI har også udgivet kliniske grænseværdier for tulathromycin baseret på en disk diffusionstestmetode (CLSI-dockument 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 mod macrolider kan udvikles ved mutation i gener der koder for ribosomal 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 makrolider. 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 porcinepolymorfonukleære celler (PMN'er, neutrofiler) fremmer tulathromycin apoptose (programmeret celledød) og nedbrydning af apototiske celler af makrofager. Det nedsætter produktionen af de pro-inflammatoriske mediatorerleukotrien 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 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 mcg/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. Maximal koncentration i plasma blev efterfulgt af en langsom udskillelse med en tilsyneladende halveringstid ($t_{½}$) 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 mcg/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. Maximal koncentration i plasma blev efterfulgt af en langsom udskillelse med en tilsyneladende halveringstid ($t_{½}$) 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 mcg/ml. Dette blev opnået ca. 15 minutter (T_{max}) efter dosering, og halveringstiden ($t_{½}$) 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. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel 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 opbearingsforhold for dette veterinærlægemiddel.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Farveløst type I hætteglasforseglet med en bromobutylgummipropbelagt med en fluoropolymer samt aluminium og plastik flip-off.
Gennemsigtigt flerlags (plastik) hætteglas forseglet med en bromobutylgummiprop belagt med en fluoropolymer samt aluminium og plastik flip-off.

Pakningsstørrelser
Kartonæske indeholdende et hætteglas (glas) à 20 ml.
Kartonæske indeholdende et hætteglas (plastik)à 50 ml.
Kartonæske indeholdende et hætteglas (plastik)à 100 ml.
Kartonæske indeholdende et hætteglas (plastik)à 250 ml.
Kartonæske indeholdende et hætteglas (plastik)à 500 ml.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.