

**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

### Hjælpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til lysegul 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 tulathromycinfølsomme *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilussomni* og *Mycoplasma bovis*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal konstateres, inden produktet anvendes.

Behandling af Infektiøs Bovin Keratokonjunktivitis (IBK) forårsaget af tulathromycinfølsomme *Moraxella bovis*.

#### Svin

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af tulathromycinfølsomme *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. 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 pododermatitis (klovsyge), som er forbundet med den virulente *Dichelobacternodosus*, som kræver systemisk behandling.

### 4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over 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.

##### Får

Virksomheden af antimikrobiel behandling af klovsyge kan nedsættes af andre faktorer såsom våde omgivelser såvel som u hensigtsmæssig 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.

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

##### Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Behandling skal baseres på følsomhedstest af bakterien isoleret fra dyret.

Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen baseres på lokal (regions- eller bedriftsniveau) epidemiologisk information om følsomhed hos målbakterierne. Den officielle nationale og regionale politik om antimikrobielle midler skal tages i betragtning ved brugen af veterinærlægemidlet.

Anvendelse af præparatet som afviger fra vejledningerne i produktresumeeet kan øge prævalensen af bakterier der er resistente over for tulathromycin og kan nedsætte effekten af behandling med andre makrolider, lincosamider og gruppe B-streptogramin på grund af potentialet for krydsresistens.

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

##### 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 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.

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

Subkutan applikation af veterinærlægemidlet til kvæg forårsager ofte forbigående smertereaktion og lokal hævelse på injektionsstedet, som kan vedvare i op til 30 dage. En sådan reaktion har ikke været observeret 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 omkring 30 dage efter injektion. Hos får er forbigående tegn på ubehag (hovedrystning, gnubben på injektionsstedet, gå baglæns) meget almindelige efter intramuskulære injektioner. Disse tegn 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 sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

#### **4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning**

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

Lægemedlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke klarlagt.

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 nakkemusklens.

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/40 kg legemsvægt) i nakkemusklens.

For at sikre korrekt dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt for at undgå underdosering.

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.

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

Hos kvæg er der ved doser på tre, fem eller ti gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn på ubehag fra injektionsstedet samt rastløshed, hovedrytning, 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.

#### 4.11 Tilbageholdelsestid

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.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterica til systemisk brug, makrolider.

ATCvet-kode: QJ01FA94.

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tulathromycin er et semisyntetisk makrolid antimikrobielt stof, som stammer fra et fermenteringsprodukt. Det adskiller sig fra mange andre makrolider ved den lange virkningstid som delvist skyldes stoffets tre aminogrupeer. 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 *Mannheimiahaemolytica*, *Pasteurellamultocida*, *Histophilussomni* og *Mycoplasma* *bovis*, samt mod *Actinobacilluspleuropneumoniae*, *Pasteurellamultocida*, *Mycoplasma* *ahyopneumoniae*, *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 *Histophilussomni* og *Actinobacilluspleuropneumoniae*. *In vitro*-aktivitet mod *Dichelobactornodosus* (virulent), som er det bakterielle patogen, der oftest forbindes med smitsom pododermatitis (klovtsyge), er påvist hos får.

Tulathromycin er også aktivt *in vitro* mod *Moraxella* *bovis*, den patogene bakterie, som oftest forårsager Infektøs 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 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<sub>B</sub> resistens); ved enzymatisk inaktivering eller ved efflux af makrolider. 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, neutrofiler) fremmer tulathromycin apoptose (programmeret celledød) og nedbrydning af apoptotiske 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 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 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 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 ( $t_{1/2}$ ) 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 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 µg/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 ( $t_{1/2}$ ) 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 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 µg/ml. Dette blev 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 hos får var 100%.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

Monothioglycerol  
Propylenglycol  
Citronsyre  
Saltsyre, fortyndet (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**

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

#### Pakningsstørrelser

Kartonæske indeholdende 1 hætteglas(plastik) à 20 ml.  
Kartonæske indeholdende 1 hætteglas(plastik) à 50 ml.  
Kartonæske indeholdende 1 hætteglas(plastik) à 100 ml.  
Kartonæske indeholdende 1 hætteglas(plastik) à 250 ml.  
Kartonæske indeholdende 1 hætteglas(plastik) à 500 ml.

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**

Ceva Santé Animale  
10 av. de La Ballastière  
33500 Libourne  
Frankrig