

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Tulaven 25 mg/ml, injektionsvæske, opløsning til svin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

Aktivt stof:

Tulathromycin 25 mg

Hjælpestof:

Monothioglycerol 5 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til bleg brun-gul 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 tulathromycinfølsomme *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal være konstateret, inden produktet anvendes. Lægemidlet 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 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

Behandling skal baseres på følsomhedstest af bakterien isoleret fra dyret. Hvis det ikke er muligt, skal 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 der afviger fra de instruktioner, som er anført i produktresuméet kan øge prævalensen af tulathromycinresistente bakterier og kan nedsætte

effekten af behandling med andre makrolider, lincosamider og gruppe B-streptogramin grundet risiko for udvikling af 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)

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

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

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

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

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 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.

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 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 ved injektionen i bagbenet.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning: 13 dage.

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 aminogruupper. 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 *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurellamultocida*, *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 µg/ml følsom og ≥ 64 µg/ml resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til ≤ 64 µg/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.

Makrolidresistens kan udvikles ved mutation i gener der koder for 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 transposoner, 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, 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 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 lungehomonat 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%.

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 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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/20/251/006-008

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. april 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.