

## 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Tulaven 25 mg/ml Injektionslösung für Schweine

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

### Wirkstoff:

Tulathromycin 25 mg

### Sonstige Bestandteile:

Monothioglycerol 5 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare farblose bis blassbräunlich-gelbe Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Zieltierart(en)

Schwein.

### 4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen bei Schweinen (SRD), im Zusammenhang mit gegenüber Tulathromycin empfindlichen *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Bordetella bronchiseptica*. Das Vorhandensein der Krankheit innerhalb der Herde muss vor einer Anwendung des Tierarzneimittels festgestellt werden. Das Tierarzneimittel sollte nur angewendet werden, wenn erwartet wird, dass die Schweine die Krankheit innerhalb von 2-3 Tagen entwickeln.

### 4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegenüber Makrolidantibiotika oder einem der sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Eine Kreuzresistenz tritt mit anderen Makroliden auf. Nicht gleichzeitig mit antimikrobiellen Mitteln mit ähnlicher Wirkungsweise, wie andere Makrolide oder Lincosamide, verabreichen.

### 4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels soll unter Berücksichtigung einer Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten Bakterien erfolgen. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf der Grundlage lokaler (regionaler oder auf Betriebsebene vorliegender) epidemiologischer Daten zur Empfindlichkeit der bakteriellen Zielerreger erfolgen.

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen nationalen und regionalen Richtlinien für den Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen.

Eine von den Anweisungen in der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Tulathromycin resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Makroliden, Lincosamiden und Gruppe B – Streptograminen, infolge potenzieller Kreuzresistenzen vermindern.

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte unverzüglich eine geeignete Behandlung durchgeführt werden.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Tulathromycin reizt die Augen. Bei versehentlichem Augenkontakt die Augen sofort mit sauberem Wasser spülen.

Tulathromycin kann bei Hautkontakt zu einer Sensibilisierung führen und dadurch beispielsweise Hautrötung (Erythem) und/oder Dermatitis hervorrufen. Bei versehentlichem Hautkontakt die betroffene Hautpartie sofort mit Wasser und Seife reinigen.

Nach der Anwendung Hände waschen.

Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion nach versehentlicher Exposition (erkennbar z. B. an Juckreiz, Atembeschwerden, Nesselsucht, Schwellungen im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen) sollte eine geeignete Behandlung durchgeführt werden. Suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf und zeigen Sie dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett.

#### **4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)**

Pathomorphologische Veränderungen an der Injektionsstelle (einschließlich reversibler Veränderungen, wie Blutstauung, Ödem, Fibrose und Blutung) sind bis ca. 30 Tage nach der Injektion nachweisbar.

#### **4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode**

Laborstudien an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Wirkungen. Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation der Zieltierart ist nicht belegt. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

#### **4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen**

Keine bekannt.

#### **4.9 Dosierung und Art der Anwendung**

Zur einmaligen intramuskulären Injektion in einer Dosis von 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml/10 kg Körpergewicht) in den Nacken.

Zur Behandlung von Schweinen über 40 kg Körpergewicht soll die Dosis so geteilt werden, dass nicht mehr als 4 ml an einer Injektionsstelle verabreicht werden.

Für jedwede respiratorische Erkrankung wird empfohlen, die Tiere im frühen Stadium der Erkrankung zu behandeln und das Ansprechen auf die Behandlung 48 Stunden nach der Injektion zu überprüfen. Sollten die Anzeichen der Atemwegserkrankung weiter bestehen, sich verschlimmern oder Rückfälle auftreten, ist ein Therapiewechsel auf ein anderes Antibiotikum bis zur Heilung vorzunehmen.

Für eine korrekte Dosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden. Bei Mehrfachentnahme wird die Verwendung einer Aspirationskanüle oder Mehrdosisspritze empfohlen, um ein zu häufiges Anstechen des Stopfens zu vermeiden. Der Stopfen kann bis zu 20 Mal sicher durchstochen werden.

#### **4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich**

Nach Verabreichung des Drei- oder Fünffachen der empfohlenen Dosis an junge Schweine mit einem ungefähren Körpergewicht von 10 kg wurden in Verbindung mit den lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle vorübergehend Schreien und Unruhe beobachtet. Erfolgte die Injektion in die Hintergliedmaße, so wurde auch Lahmheit beobachtet.

#### **4.11 Wartezeit(en)**

Essbare Gewebe: 13 Tage.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide.  
ATCvet-Code: QJ01FA94.

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Tulathromycin ist ein halbsynthetisches Makrolidantibiotikum, das aus einem Fermentationsprodukt synthetisiert wird. Es unterscheidet sich von anderen Makroliden durch seine langanhaltende Wirkung, die zum Teil auf seine drei Aminogruppen zurückgeführt wird. Deshalb wird diese Wirkstoffklasse auch als Triamilid bezeichnet.

Makrolide sind bakteriostatisch wirksame Antibiotika, die die essenzielle Proteinbiosynthese durch ihre selektive Bindung an die ribosomale RNA der Bakterien hemmen. Sie stimulieren die Dissoziation der Peptidyl-tRNA von den Ribosomen während des Übertragungsprozesses.

Tulathromycin ist *in vitro* wirksam gegen *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Bordetella bronchiseptica*, also bakterielle Erreger, die vorwiegend mit Atemwegserkrankungen beim Schwein in Zusammenhang stehen. Bei einigen Isolaten von *Actinobacillus pleuropneumoniae* wurden erhöhte Werte Minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) festgestellt.

Das CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hat die klinischen Grenzwerte für Tulathromycin gegen *P. multocida* und *B. bronchiseptica* mit porcinem respiratorischen Ursprung festgelegt als  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$  empfindlich und  $\geq 64 \mu\text{g/ml}$  resistent. Für *A. pleuropneumoniae* mit porcinem respiratorischen Ursprung wird der Empfindlichkeitsgrenzwert auf  $\leq 64 \mu\text{g/ml}$  festgelegt. Das CLSI hat auch klinische Grenzwerte für Tulathromycin veröffentlicht, die auf einer Agardell-diffusionsmethode basieren (CLSI-Dokument VET08, 4th ed, 2018). Für *H. parasuis* sind keine klinischen Grenzwerte verfügbar. Weder EUCAST noch CLSI haben Standardmethoden für Tests auf antibakterielle Wirkstoffe gegen veterinärmedizinisch relevante Mykoplasma-Arten entwickelt, daher wurden hier keine Interpretationskriterien definiert.

Eine Resistenz gegenüber Makroliden kann sich durch Mutationen der Genen, die die ribosomale RNA (rRNA) oder einige andere ribosomale Proteine kodieren, entwickeln. Die enzymatische Modifikation (Methylierung) der 23S-rRNA-Zielstruktur, führt allgemein zur Kreuzresistenz mit Lincosamiden und der Gruppe B Streptogramine (MLSB-Resistenz). Des Weiteren entwickelt sich Resistenz durch enzymatische Inaktivierung und durch Makrolidausstrom aus der Bakterienzelle (Makrolid-Efflux). Die MLS<sub>B</sub>-Resistenz kann natürlich oder erworben sein. Die Resistenz kann Chromosomen- oder Plasmid-kodiert sein und übertragen werden,

wenn sie mit Transposonen, Plasmiden, integrativen und konjugativen Elementen assoziiert ist. Zusätzlich wird die genomische Plastizität von *Mycoplasma* durch horizontalen Transfer großer chromosomaler Fragmente gesteigert.

Zusätzlich zu seinen antimikrobiellen Eigenschaften zeigt Tulathromycin in experimentellen Studien immunmodulierende und antiinflammatorische Wirkungen. In polymorphkernigen Zellen (PMN, Neutrophile) von Schweinen fördert Tulathromycin die Apoptose (programmierter Zelltod) sowie die Beseitigung von apoptotischen Zellen durch Makrophagen. Es senkt die Produktion der proinflammatorischen Mediatoren Leukotrien B<sub>4</sub> und CXCL-8 und induziert die Produktion des antiinflammatorischen und auflösungsfördernden Lipids Lipoxin A<sub>4</sub>.

## **5.2 Angaben zur Pharmakokinetik**

Beim Schwein ist das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin nach einmaliger intramuskulärer Verabreichung von 2,5 mg/kg Körpergewicht charakterisiert durch eine rasche umfassende Resorption, gefolgt von einer sehr guten Verteilung und einer langsamen Ausscheidung. Die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) im Plasma wird ungefähr 30 Minuten ( $T_{max}$ ) nach Verabreichung erreicht und beträgt etwa 0,6 µg/ml. Im Lungenhomogenat wurden beträchtlich höhere Tulathromycin-Konzentrationen als im Plasma nachgewiesen. Es gibt überzeugende Beweise, dass Tulathromycin in Neutrophilen und alveolaren Makrophagen akkumuliert, jedoch ist die *in-vivo* Konzentration von Tulathromycin am Infektionsort in der Lunge unbekannt. Nach Erreichen der Spitzenkonzentrationen folgt ein langsamer Abfall der systemischen Verfügbarkeit. Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) im Plasma beträgt ungefähr 91 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist mit etwa 40 % gering. Das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ), ermittelt nach intravenöser Verabreichung, beträgt 13,2 Liter/kg. Die Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Applikation von Tulathromycin beim Schwein beträgt etwa 88 %.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile**

Monothioglycerol  
Propylenglycol  
Zitronensäure  
Salzsäure, verdünnt (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.  
Haltbarkeit nach Anbruch der Durchstechflasche: 28 Tage.

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses**

Transparente mehrschichtige Durchstechflasche aus Kunststoff mit einem mit Fluorpolymer beschichteten Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium-/Kunststoffkapsel.

Packungsgrößen:

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche aus Kunststoff zu 50 ml  
Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche aus Kunststoff zu 100 ml  
Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche aus Kunststoff zu 250 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle**

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

**7. ZULASSUNGSINHABER**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/2/20/251/006-008

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erstzulassung: 24. April 2020

**10. STAND DER INFORMATION**

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/>.

**VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG**

Nicht zutreffend.