

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Tulissin 100 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schweine und Schafe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

Wirkstoff:

Tulathromycin 100 mg

Sonstiger Bestandteil:

Monothioglycerol 5 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose bis leicht farbige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Rind, Schwein, Schaf.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Rinder

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen bei Rindern (BRD), im Zusammenhang mit gegenüber Tulathromycin empfindlichen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis*. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung innerhalb der Gruppe nachgewiesen werden.

Zur Therapie der infektiösen Keratokonjunktivitis (IBK) bei Rindern, im Zusammenhang mit gegenüber Tulathromycin empfindlichen *Moraxella bovis*.

Schweine

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*. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung innerhalb der Gruppe nachgewiesen werden. Das Tierarzneimittel sollte nur angewendet werden, wenn erwartet wird, dass die Schweine innerhalb der nächsten zwei bis drei Tage die Erkrankung entwickeln.

Schafe

Behandlung von frühen Stadien der infektiösen Pododermatitis (Moderhinke), im Zusammenhang mit virulenten *Dichelobacter nodosus*, die eine systemische Behandlung erforderlich machen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Kreuzimmunität mit anderen Makroliden tritt auf. Nicht zusammen mit anderen antimikrobiellen Mitteln mit einer ähnlichen Wirkweise anwenden, wie Makroliden oder Lincosamiden.

Schaf:

Die Wirksamkeit einer antimikrobiellen Behandlung der Moderhinke kann durch andere Faktoren reduziert werden, wie z.B. feuchte Umgebungsbedingungen oder unangemessenes Betriebsmanagement. Die Behandlung der Moderhinke sollte daher zusammen mit anderen Herden-Management-Maßnahmen durchgeführt werden, z.B. Bereitstellung einer trockenen Umgebung.

Eine antibiotische Behandlung der gutartigen Moderhinke wird als nicht angemessen betrachtet. Tulathromycin zeigte eine begrenzte Wirksamkeit bei Schafen mit schweren klinischen Symptomen oder bei chronischer Moderhinke, daher sollte es nur in frühen Stadien der Moderhinke gegeben werden.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte unter Berücksichtigung einer Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten Bakterien erfolgen. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf epidemiologischen Informationen zur lokalen (auf regionalem oder auf Betriebsebene) Empfänglichkeit der Zielbakterien beruhen. Offizielle, nationale und regionale antimikrobielle Richtlinien sollten bei der Verwendung beachtet werden. Die Verwendung des Tierarzneimittels in einer von den Anweisungen der SPC abweichender Form kann zu einem Anstieg der Prävalenz von bakterieller Resistenz gegen Tulathromycin und durch mögliche Kreuzresistenz zu einer verminderten Effektivität der Behandlung mit anderen Makroliden, Lincosamiden und Streptograminen der Gruppe B führen.

Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte unverzüglich mit einer entsprechenden Behandlung begonnen werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

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

Tulathromycin kann bei Hautkontakt zu Sensibilisierung führen, die sich z. B. als Hautrötung (Erythem) und/oder Dermatitis zeigt. Bei versehentlichem Hautkontakt die betroffene Partie sofort mit Wasser und Seife gut reinigen.

Nach Gebrauch Hände waschen.

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

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

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Die subkutane Verabreichung des Tierarzneimittels beim Rind verursacht sehr häufig vorübergehende Schmerzreaktionen und lokale Schwellungen an der Injektionsstelle, die bis zu 30 Tagen bestehen können. Beim Schwein und beim Schaf wurden nach der intramuskulären Verabreichung keine derartigen Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Pathomorphologische Veränderungen an der Injektionsstelle (einschließlich reversible Veränderungen wie Blutstauung, Ödem, Fibrose und Blutung) sind bei Rind und Schwein sehr häufig bis zu 30 Tagen nach der Injektion nachweisbar.

Bei Schafen sind vorübergehende Anzeichen von Unwohlsein (Kopfschütteln, Reiben an der Injektionsstelle, Zurückweichen) nach der intramuskulären Injektion sehr häufig. Diese Symptome geben sich jedoch innerhalb weniger Minuten.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Studien bei Labortieren (Ratte, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene, fötotoxische oder maternotoxische Effekte ergeben. Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation wurde nicht geprüft. Die Anwendung sollte daher nur nach einer Nutzen/Risiko-Abschätzung durch den zuständigen Tierarzt erfolgen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Keine bekannt.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Rind:

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen subkutanen Injektion in einer Dosis von 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht, (entsprechend 1 ml pro 40 kg Körpergewicht). Zur Behandlung von Rindern über 300 kg Körpergewicht soll die Dosis so geteilt werden, dass nicht mehr als 7,5 ml an einer Injektionsstelle verabreicht werden.

Schwein:

Intramuskuläre Anwendung.

Zur einmaligen intramuskulären Injektion in einer Dosis von 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml je 40 kg Körpergewicht) in den Nacken.

Zur Behandlung von Schweinen über 80 kg Körpergewicht soll die Dosis so geteilt werden, dass nicht mehr als 2 ml an einer Injektionsstelle verabreicht werden.

Bei Atemwegserkrankungen wird empfohlen, die Tiere im frühen Stadium der Erkrankung zu behandeln und den Erfolg innerhalb von 48 Stunden zu kontrollieren. Sollten die Anzeichen der Atemwegserkrankung weiter bestehen, sich verschlimmern oder Rückfälle auftreten, so ist ein Therapiewechsel auf ein anderes Antibiotikum bis zur Heilung vorzunehmen.

Schaf:

Intramuskuläre Anwendung.

Zur einmaligen intramuskulären Injektion von 2,5 mg Tulathromycin / kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml / 40 kg Körpergewicht) in den Nacken.

Für eine korrekte Dosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden. Bei der Behandlung von Gruppen von Tieren in einem Behandlungslauf sollte eine abnehmbare Nadel oder ein automatisches Dosierungsutensil verwendet werden um übermäßiges Durchstechen. Der Gummistopfen kann bis zu 20 mal sicher durchstochen werden.

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

Beim Rind wurden nach Verabreichung des Drei-, Fünf- und Zehnfachen der empfohlenen Dosis Anzeichen von Unbehagen an der Injektionsstelle beobachtet einschließlich vorübergehender Unruhe, Kopfschütteln, Stampfen mit den Gliedmaßen und kurzzeitige Verminderung der Futtermittelaufnahme. Geringfügige myokardiale Degenerationen wurden bei Rindern beobachtet, die das fünf – sechsfache der empfohlenen Dosierung erhielten.

Nach Verabreichung des Drei- oder Fünffachen der empfohlenen Dosis an junge Schweine mit einem ungefähren Körpergewicht von 10 kg wurden Anzeichen von Unbehagen an der Injektionsstelle beobachtet einschließlich vorübergehender vermehrte Vokalisation und Unruhe. Erfolgte die Injektion in die Hintergliedmaße, so wurde auch Lahmheit beobachtet.

Bei Lämmern (ca. 6 Wochen alt) wurden bei Dosierungen des 3- bis 5-Fachen der empfohlenen Dosis vorübergehende Anzeichen von Unbehagen an der Injektionsstelle beobachtet, einschließlich Rückwärtsgehen, Kopfschütteln, Reiben an der Injektionsstelle, Hinlegen und Aufstehen, Meckern.

4.11 Wartezeit(en)

Rind (Essbare Gewebe): 22 Tage.

Schwein (Essbare Gewebe): 13 Tage.

Schaf (Essbare Gewebe): 16 Tage.

Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

Bei trächtigen Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, nicht innerhalb von 2 Monaten vor dem voraussichtlichen Geburtstermin anwenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Wirkstoffgruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide. ATC Vet Code: QJ01FA94.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tulathromycin ist ein halbsynthetisches Makrolidantibiotikum, das aus einem Fermentationsprodukt synthetisiert wird. Es unterscheidet sich von vielen anderen Makroliden durch seine lang anhaltende Wirkung, die zum Teil auf seine 3 Aminogruppen zurückgeführt wird. Darum wird diese chemische Subklasse auch als „Triamilid“ bezeichnet.

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

Tulathromycin ist *in vitro* wirksam gegenüber *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis* sowie *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Bordetella bronchiseptica*, also bakterielle Erreger, die vorwiegend bei Atemwegserkrankungen bei Rind bzw. Schwein beteiligt sind. Bei einigen Isolaten von *Histophilus somni* und *Actinobacillus pleuropneumoniae* wurden erhöhte Werte Minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) nachgewiesen. Beim Schaf wurde *in vitro* Aktivität gegen *Dichelobacter nodosus (vir)* - der bakterielle Erreger, welcher am häufigsten mit der infektiösen Pododermatitis (Moderhinke) im Zusammenhang steht - nachgewiesen.

Tulathromycin ist *in vitro* auch wirksam gegenüber *Moraxella bovis*, der bakterielle Erreger, der vorwiegend bei infektiöser Keratokonjunktivitis (IBK) beim Rind beteiligt ist.

Das Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI hat die klinischen Unterbrechungspunkte für Tulathromycin gegenüber *M. haemolytica*, *P. multocida* und *H. somni* aus den Atemwegen von Rindern und *P. multocida* und *B. bronchiseptica* aus den Atemwegen von Schweinen folgendermaßen

festgelegt: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ sensibel und $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistent. Für *A.pleuropneumoniae* aus den Atemwegen von Schweinen gelten $\leq 64 \mu\text{g/ml}$ als sensibel. Das CLSI hat ebenso klinische Unterbrechungspunkte auf Basis von Agardiffusionstests für Tulathromycin veröffentlicht (CLSI Dokument VET08, vierte Edition, 2018). Für *H. parasuis* sind keine klinischen Unterbrechungspunkte verfügbar.

Weder EUCAST noch CLSI haben Standardmethoden zur Testung der antibakteriellen Wirkung gegenüber veterinären *Mycoplasma* Spezies entwickelt und folglich wurden keine Kriterien zur Interpretation definiert.

Eine Resistenz gegenüber Makroliden kann sich durch Mutation der Gene, die die ribosomale RNA (rRNA) oder einige ribosomale Proteine kodieren, entwickeln. Die enzymatische Modifikation (Methylierung) der 23S rRNA führt allgemein zur Kreuzresistenz mit Lincosamiden und der Gruppe der B Streptogramine (MLS_B-Resistenz). Des Weiteren entwickelt sich eine Resistenz durch enzymatische Inaktivierung oder durch Ausstrom von Makroliden. MLS_B Resistenz kann natürlich oder erworben sein. Die Resistenz kann chromosomal determiniert oder auf Plasmiden lokalisiert sein und über Transposons, Plasmide und verbindende Elemente übertragen werden. Zusätzlich wird die genomische Wandelbarkeit von *Mycoplasma* durch horizontalen Transfer von großen chromosomalen Fragmenten verstärkt.

Zusätzlich zu seinen antimikrobiellen Eigenschaften zeigt Tulathromycin in experimentellen Studien immunmodulierende und antiinflammatorische Wirkungen. In polymorphkernigen Zellen (PMN; Neutrophile) von Rindern und Schweinen fördert Tulathromycin die Apoptose (programmierter Zelltod) sowie die Beseitigung von apoptotischen Zellen durch Makrophagen. Es senkt die Produktion der pro-inflammatorischen Mediatoren Leukotrien B4 und CXCL-8 und induziert die Produktion des antiinflammatorischen und auflösungsfördernden Lipids Lipoxin A4.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin beim Rind nach einmaliger subkutaner Verabreichung von 2,5 mg/kg Körpergewicht ist charakterisiert durch eine rasche und umfassende Resorption, gefolgt von einer sehr hohen Verteilung und einer langsamen Ausscheidung. Die maximale Konzentration (C_{max}) im Plasma wird ungefähr 30 Minuten (T_{max}) nach Verabreichung erreicht und beträgt etwa $0.5 \mu\text{g/ml}$. Im Lungenhomogenat wurden beträchtlich höhere Tulathromycin-Konzentrationen als im Plasma nachgewiesen. Es gibt starke 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 90 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist mit 40 % gering. Das Verteilungsvolumen im stationären Zustand (V_{ss}), ermittelt nach intravenöser Verabreichung, beträgt 11 Liter/kg. Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Verabreichung von Tulathromycin beim Rind beträgt etwa 90 %.

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 hohen Verteilung und einer langsamen Ausscheidung. Die maximale Konzentration (C_{max}) im Plasma wird ungefähr 30 Minuten (T_{max}) nach Verabreichung erreicht und beträgt etwa $0,6 \mu\text{g/ml}$.

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 im stationären Zustand (V_{ss}), ermittelt nach intravenöser Verabreichung, beträgt 13,2 l/kg. Die Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Applikation von Tulathromycin beim Schwein beträgt etwa 88 %.

Bei Schafen wurde nach einer einmaligen intramuskulären Dosis von 2,5 mg / kg Körpergewicht eine maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) von 1,19 $\mu\text{g} / \text{ml}$ ca. 15 Minuten (T_{\max}) nach Verabreichung erreicht. Die Eliminierungshalbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug 69,7 Stunden und die Plasmaproteinbindung ca. 60 - 75%. Das Verteilungsvolumen im stationären Zustand (V_{ss}) nach intravenöser Dosierung betrug 31,7 l/kg. Die Bioverfügbarkeit von Tulathromycin nach intramuskulärer Verabreichung bei Schafen betrug 100%.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Monothioglycerol
Propylenglycol
Citronensäure
Salzsäure 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 erstmaligem Öffnen/ Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Durchsichtige Typ I – Durchstechflasche aus Glas mit einem mit Fluorpolymer beschichteten Stopfen aus Chlorobutyl oder Bromobutyl und einer Aluminiumversiegelung.

Packungsgrößen:

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 20 ml.
Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 50 ml.
Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 100 ml.
Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 250 ml mit oder ohne Schutzhülle.
Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 500 ml mit oder ohne Schutzhülle.

Die 500 ml Durchstechflaschen dürfen nicht für Schweine und Schafe verwendet werden.

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

VIRBAC
1^{ère} avenue 2065m LID
06516 Carros
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/20/252/001-007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 24/04/2020

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.