

Anlage A

Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics)

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

Wirkstoff:

Tulathromycin 100 mg

Sonstige Bestandteile:

Monothioglycerol 5 mg

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

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare farblose bis gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Rind, Schwein und 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 Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung innerhalb der Gruppe nachgewiesen sein.

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 Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung innerhalb der Gruppe nachgewiesen sein. Das Tierarzneimittel sollte nur angewendet werden, wenn erwartet wird, dass die Schweine innerhalb der nächsten 2-3 Tage die Erkrankung entwickeln.

Schafe

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Kreuzresistenz tritt bei anderen Makroliden auf. Nicht gleichzeitig mit antimikrobiellen Mitteln mit einer ähnlichen Wirkungsweise, wie anderen Makroliden oder Lincosamiden, verabreichen.

Schafe

Die Wirksamkeit einer antimikrobiellen Behandlung der Moderhinke kann durch andere Faktoren reduziert werden, wie z. B. feuchte Umgebungsbedingungen oder unzureichendes Betriebsmanagement. Die Behandlung der Moderhinke sollte daher zusammen mit anderen HerdenManagement-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 soll unter Berücksichtigung einer Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten pathogenen Keime erfolgen. Sofern dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf der Grundlage lokaler (regionaler oder auf Betriebsebene vorliegender) epidemiologischer Daten zur Empfindlichkeit der Zielbakterien erfolgen. Offizielle, nationale und regionale antimikrobielle Richtlinien sollten bei der Verwendung des Tierarzneimittels berücksichtigt werden.

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 einer Behandlung mit anderen Makroliden, Lincosamiden und Gruppe B - Streptograminen aufgrund des Potenzials für Kreuzresistenz verringern. 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 Sensibilisierung führen. Bei versehentlichem Hautkontakt die betroffene Hautpartie sofort mit Wasser und Seife gut reinigen.

Nach der Anwendung Hände waschen.

Im Falle einer versehentlichen Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Die subkutane Verabreichung des Tierarzneimittels bei Rindern verursacht sehr häufig vorübergehende Schmerzreaktionen und Schwellungen an der Injektionsstelle, die bis zu 30 Tage bestehen können. Bei Schweinen und Schafen wurden nach intramuskulärer Verabreichung keine derartigen Reaktionen beobachtet.

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

Bei Schafen sind vorübergehende Anzeichen von Unwohlsein (Kopfschütteln, Reiben an der Injektionsstelle, Zurückweichen) nach intramuskulärer 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 1.000 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)

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Tullavis 100 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schweine und Schafe sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstr. 39 - 42, 10117 Berlin oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden.

Meldebögen können kostenlos unter o.g. Adresse oder per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung (Online-Formular auf der Internetseite <http://www.vet-uaw.de>).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Studien bei Labortieren (Ratte, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Effekte ergeben.

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

Rind

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen subkutanen Injektion in einer Dosis von 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml/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/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 das Ansprechen auf die Behandlung 48 Stunden nach der Injektion zu überprüfen. Sollten die klinischen 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. Der Stopfen kann bis zu 100 Mal sicher durchstochen werden. Bei Mehrfachentnahme wird die Verwendung einer Aspirationskanüle oder Mehrdosisspritze empfohlen, um ein zu häufiges Anstechen des Stopfens zu vermeiden.

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

Bei Rindern wurden nach Verabreichung des Drei-, Fünf- und Zehnfachen der empfohlenen Dosis in Verbindung mit den lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle vorübergehend Unruhe, Kopfschütteln, Stampfen mit den Gliedmaßen und kurzzeitige Verminderung der Futteraufnahme beobachtet. Geringfügige myokardiale Degenerationen wurden bei Rindern beobachtet, die das Fünf- bis Sechsfache der empfohlenen Dosis erhielten.

Nach Verabreichung des Drei- oder Fünffachen der empfohlenen Dosis an junge Schweine mit einem Körpergewicht von etwa 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.

Bei Lämmern (ca. 6 Wochen alt) wurden bei Dosierungen des Drei- oder Fünffachen der empfohlenen Dosis vorübergehende Anzeichen von Beschwerden an der Injektionsstelle beobachtet, einschließlich Rückwärtsgehen, Kopfschütteln, Reiben an der Injektionsstelle, Hinlegen und Aufstehen, Meckern.

4.11 Wartezeit(en)

Rinder (essbare Gewebe): 22 Tage.

Schweine (essbare Gewebe): 13 Tage.

Schafe (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

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 *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 und Schwein beteiligt sind. Bei einigen Isolaten von *Histophilus somni* und *Actinobacillus pleuropneumoniae* wurden *in vitro* 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 gegen *Moraxella bovis*, der bakterielle Erreger, der vorwiegend bei infektiöser Keratokonjunktivitis (IBK) beim Rind beteiligt ist.

Das CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hat die MHK als klinische Grenzwerte für Tulathromycin gegen *M. haemolytica*, *P. multocida* und *H. somni* mit bovinem respiratorischen Ursprung und *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 Agargelddiffusionsmethode 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 in Genen, die die ribosomale RNA (rRNA) oder einige andere 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 die enzymatische Inaktivierung oder durch Makrolidausstrom aus der Bakterienzelle. MLS_B-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 oder große chromosomale Fragmente gesteigert..

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. Tulathromycin senkt die Produktion der proinflammatorischen 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 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 0,5 µg/ml. Im Lungenhomogenat wurden beträchtlich höhere Tulathromycin-

Konzentrationen als im Plasma nachgewiesen. Es gibt überzeugende Belege, 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 (V_{ss}), ermittelt nach intravenöser Verabreichung, beträgt 11 l/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 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 Belege, 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 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 µg / 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 Steady-State (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: 2 Jahre.
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses: 28 Tage.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas (Glasart II Ph.Eur.) mit Brombutylkautschukstopfen und Aluminiumverschlusskappe.

Packungsgrößen:

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche zu 20 ml

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche zu 50 ml

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche zu 100 ml

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche 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 aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. ZULASSUNGSINHABER

LIVISTO Int'l, S.L.
Av. Universitat Autònoma, 29
08290 Cerdanyola del Vallès (Barcelona)
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

402709.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.08.2020

10. STAND DER INFORMATION

11. VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.