

1 BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Tulissin® 100 mg/ml ad us. vet., Injektionslösung für Rinder und Schweine

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

1 ml Injektionslösung enthält 100 mg Tulathromycinum

Sonstiger Bestandteil:

Monothioglycerolum 5 mg/ml

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

3 DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose bis leicht gefärbte Lösung.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierarten

Rinder und Schweine.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Rinder:

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen der Rinder, verursacht durch gegenüber Tulathromycin-empfindlichen *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni*.

Zudem reduziert eine Behandlung mit Tulathromycin bei Kälberpneumonien mit nachgewiesener Beteiligung von *Mycoplasma bovis* die klinischen Symptome. Klinische Studien haben jedoch gezeigt, dass der Erreger nicht aus den Beständen, in denen Tiere behandelt wurden, eliminiert wird.

Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung innerhalb der Gruppe nachgewiesen werden.

Zur Behandlung der infektiösen, bovinen Keratokonjunktivitis (IBK) mit Beteiligung von gegenüber Tulathromycin empfindlichen *Moraxella bovis*.

Schweine:

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen der Schweine, verursacht durch gegenüber Tulathromycin empfindlichen *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae* und *Haemophilus parasuis*.

Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung innerhalb der Gruppe nachgewiesen werden. Tulissin 100 mg/ml ad us. vet. sollte nur angewendet werden, wenn zu erwarten ist, dass *klinisch noch gesunde* Schweine in den nächsten zwei bis drei Tagen erkranken.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegenüber Makrolid-Antibiotika oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

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

4.5 Besondere Warnhinweise für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels soll unter Berücksichtigung eines Antibiogramms 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 Fachinformation 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 Kontakt sofort die Augen mit reichlich Wasser spülen. Tulathromycin kann bei Hautkontakt zur Überempfindlichkeit führen, die sich z.B. als Hautrötung (Erythem) und/oder Dermatitis zeigt. Bei versehentlichem Kontakt 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 vorzuzeigen.

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 von Tulissin 100 mg/ml ad us. vet. beim Rind kann vorübergehende Schmerzreaktionen und Schwellungen an der Injektionsstelle verursachen. Beim Schwein wurden nach der intramuskulären Verabreichung keine derartigen Reaktionen beobachtet.

Pathomorphologische Veränderungen an der Injektionsstelle sind bei beiden Tierarten bis zu 30 Tagen nach der Injektion nachweisbar.

Sollten Sie andere Nebenwirkungen beobachten, so teilen Sie diese Ihrem Tierarzt mit.

4.7 Anwendungen während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Studien bei Labortieren (Ratte, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene, fötotoxische oder maternotoxische Effekte ergeben. Die Verträglichkeit von Tulathromycin während der Trächtigkeit und Laktation wurde beim Rind und Schwein nicht geprüft. Die Anwendung sollte 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

Rinder (Therapie und Metaphylaxe):

2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml/40 kg Körpergewicht).

Zur einmaligen subkutanen Injektion. 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.

Schweine (Therapie und Metaphylaxe):

2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml/40 kg Körpergewicht)

Zur einmaligen intramuskulären Injektion in den Nacken (Ohrgrund). Zur Behandlung von Schweinen über 100 kg Körpergewicht soll die Dosis so geteilt werden, dass nicht mehr als 2,5 ml an einer Injektionsstelle verabreicht werden.

Hinweise für die richtige Anwendung:

Es wird empfohlen, die Tiere im frühen Stadium der Erkrankung zu behandeln und den Erfolg nach 48 Stunden zu kontrollieren. Sollten die Anzeichen der Atemwegserkrankung weiter bestehen, sich verschlimmern oder Rückfälle auftreten, so ist ein Therapiewechsel auf andere Antibiotika bis zur Heilung vorzunehmen.

Für eine korrekte Dosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden. Bei Mehrdosenbehältnissen sollte eine separate Kanüle zur Entnahme der Injektionslösung oder eine Impfpistole verwendet werden, um ein zu häufiges Anstechen des Gummistopfens zu vermeiden.

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

Beim Rind 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 Einstellung der Futteraufnahme beobachtet.

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 in Verbindung mit den lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle vorübergehend Schreien und Unruhe beobachtet. Erfolgte die Injektion in die Hintergliedmasse, so wurde vereinzelt auch Lahmheit beobachtet.

4.11 Wartezeit(en)

Rind (Essbare Gewebe): 22 Tage.

Schwein (Essbare Gewebe): 13 Tage.

Nicht bei laktierenden Kühen anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Trächtige Kühe und Färsen, die Milch für den menschlichen Verzehr liefern sollen, dürfen innerhalb von 2 Monaten vor dem erwarteten Abkalbetermin nicht behandelt werden.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide.

ATCvet-Code: QJ01FA94

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tulathromycin ist ein halbsynthetisches Makrolid-Antibiotikum, das aus einem Fermentationsprodukt synthetisiert wird. Es unterscheidet sich von anderen Makroliden durch seine lang anhaltende Wirkung, die zum Teil auf seine 3 Aminogruppen zurückgeführt wird. Darum wird diese Wirkstoffklasse auch als "Triamilid" bezeichnet.

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

Tulathromycin ist *in vitro* wirksam gegenüber *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Haemophilus somnus (Histophilus somni)* sowie *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae* und *Haemophilus parasuis*, also bakterielle Erreger, die vorwiegend bei Atemwegserkrankungen bei Rind resp. Schwein beteiligt sind. In vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass bei *Mycoplasma bovis* die MHK hoch ist und mehrheitlich $> 64 \mu\text{g/ml}$ liegt. *Bei einigen Isolaten von Histophilus somni und Actinobacillus pleuropneumoniae wurden in vitro erhöhte MHK-Werte nachgewiesen.*

Tulathromycin ist *in vitro* auch wirksam gegenüber *Moraxella bovis*, dem bakteriellen Erreger, der meistens an der infektiösen bovinen Keratokonjunktivitis (IBK) des Rindes 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 *Mycoplasma* Spezies entwickelt, daher wurden hier keine Interpretationskriterien definiert.

Eine Resistenz gegenüber Makroliden kann sich durch Mutation der Gene, die die ribosomale RNA (rRNA) oder einige andere ribosomale Eiweiße kodieren, entwickeln. Die enzymatische Modifikation (Methylierung) der 23S rRNA führt allgemein zur Kreuzresistenz mit anderen Makroliden sowie 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 sowie integrative und konjugative

Elementen übertragen werden. Zusätzlich wird die genomische Plastizität von *Mycoplasma* durch horizontalen Transfer oder grosse chromosomale Fragmente 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 Clearance 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 guten Verteilung und einer langsamen Ausscheidung. Die maximale Konzentration (C_{max}) im Plasma wird ungefähr 30 Minuten (T_{max}) nach der Verabreichung erreicht und beträgt etwa 0,5 µg/ml. Im Lungenhomogenat wurden deutlich höhere Tulathromycin-Konzentrationen nachgewiesen als im Plasma.

Es gibt Hinweise, 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 Liter/kg. Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Anwendung 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 der Verabreichung erreicht und beträgt etwa 0,6 µg/ml. Im Lungenhomogenat wurden deutlich höhere Tulathromycin-Konzentrationen nachgewiesen als im Plasma.

Es gibt Hinweise, 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 beträgt beim Schwein etwa 88 %.

5.3 Umweltverträglichkeit

Keine Angaben

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Monothioglycerolum

Propylenglycolum

Acidum citricum

Acidum hydrochloricum (zur pH-Wert-Einstellung)

Natrii hydroxidum (zur pH-Wert-Einstellung)

Aqua ad iniectabilia

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 des Behältnisses: 28 Tage.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Behältnis: Typ I – Glasflasche mit einem Fluorpolymer-beschichteten Stopfen und einem Aluminiumring.

Verpackung: Faltschachtel mit jeweils einer Flasche.

Flaschengrößen: 20 ml, 50 ml und 100 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 geltenden Vorschriften zu entsorgen.

7 ZULASSUNGSINHABER

Virbac (Switzerland) AG, 8152 Opfikon
Domizil: Postfach 353, 8152 Glattbrugg

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

Swissmedic 67441 001 20 ml
Swissmedic 67441 002 50 ml
Swissmedic 67441 003 100 ml

Abgabekategorie A: Einmalige Abgabe auf tierärztliche Verschreibung

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / ERNEUERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 14.07.2020

10 STAND DER INFORMATION

09.12.2021

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND / ODER DER ANWENDUNG

Nicht auf Vorrat abgeben.