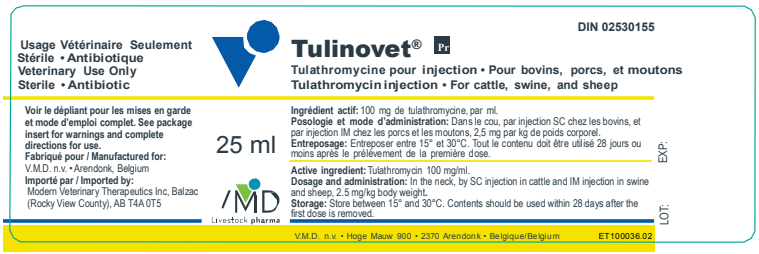
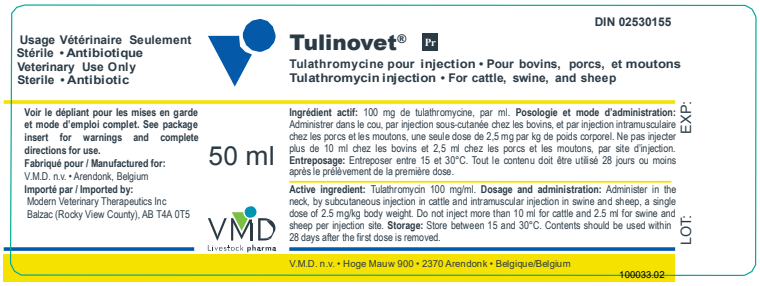
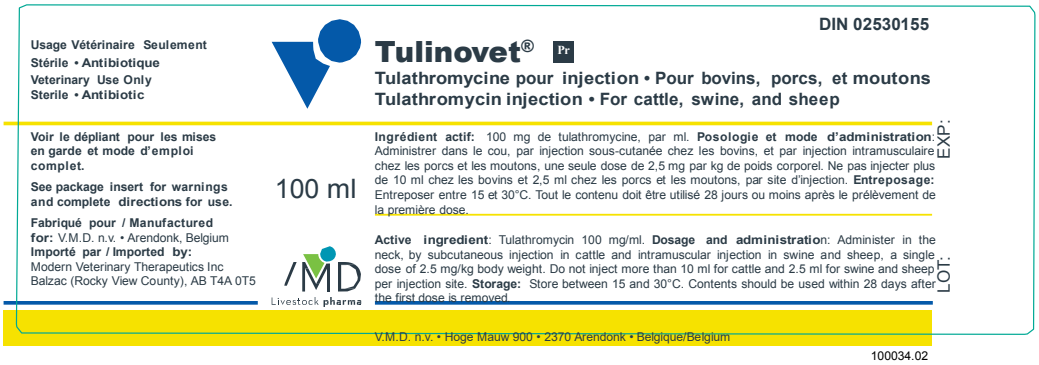
Label	TULINOVET		25 ml
Nr.	registration only CANADA		
Dimensions	35 x 110 mm		
Drukker	X	EIGENDRUK	
Text size	Arial Narrow 4.5 pt		
Colours			
Pantone 376 C			
Pantone 632 C			
Pantone 432 C			
Pantone 485 C			
Template			



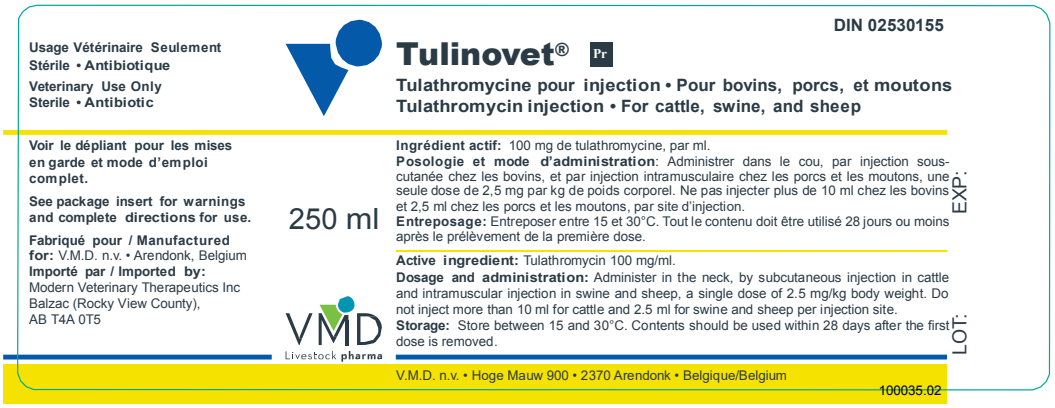
Label	TULINOVET		50 ml
NR	VPA-ET100033.02-CAN-E/F//		
Text size	Arial narrow 4,5 pt		
DRUKKER	X	Eigendruk	
Dimensions	40 x 110 mm		
Colours			
Pantone 376 C			
Pantone 632 C			
Pantone 432 C			
Pantone 102 C			
Pantone 2728 C			
Template			



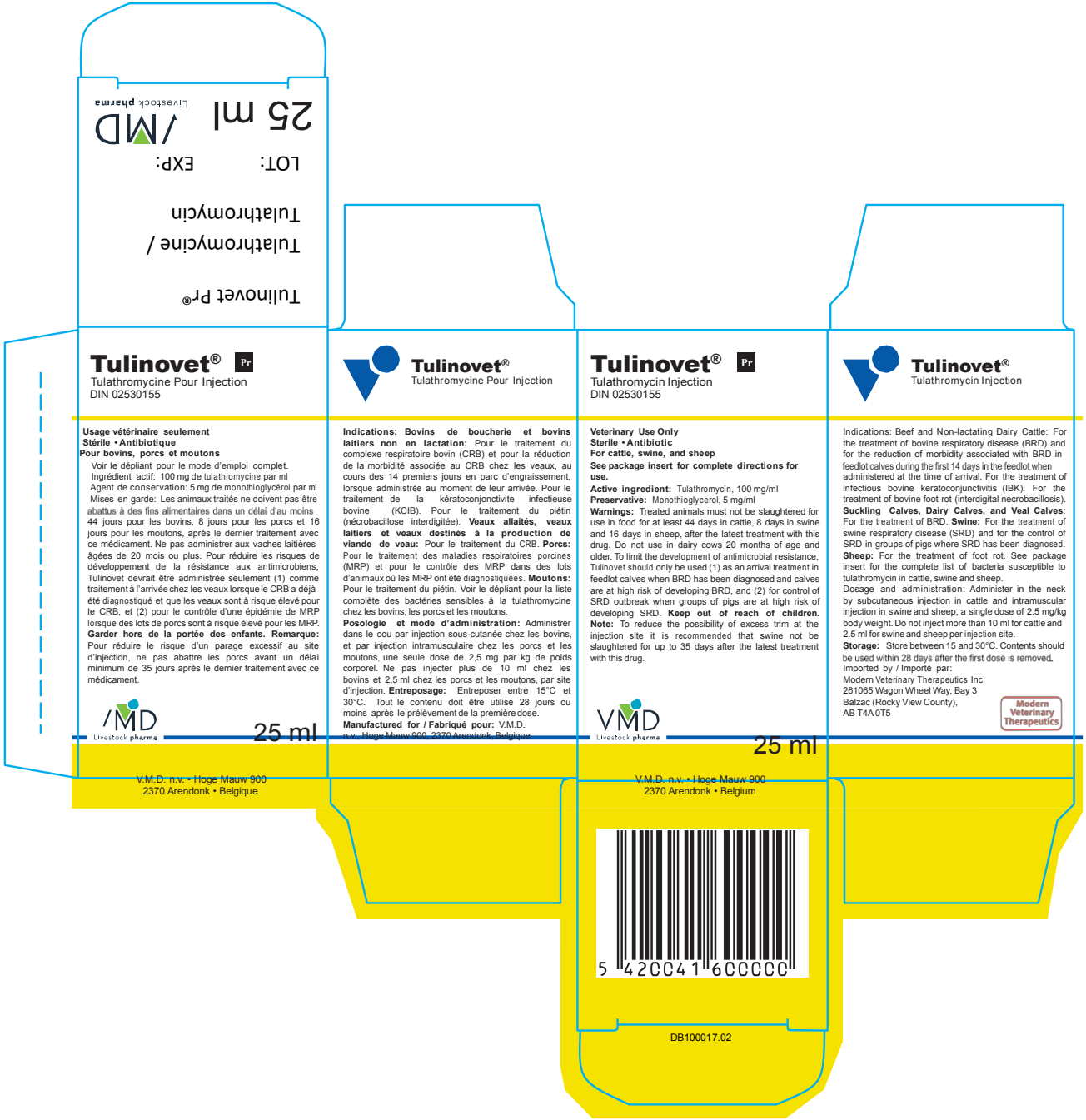
Label	TULINOVET		100 ml
NR	VPA-ET100034.02-CAN-E/F//		
Text size	Arial 5 pt		
Drukker	X	Eigendruk	
Dimensions	48 x 148 mm		
Colours			
Pantone 376 C			
Pantone 632 C			
Pantone 432 C			
Pantone 102 C			
Pantone 2728 C			
Template			



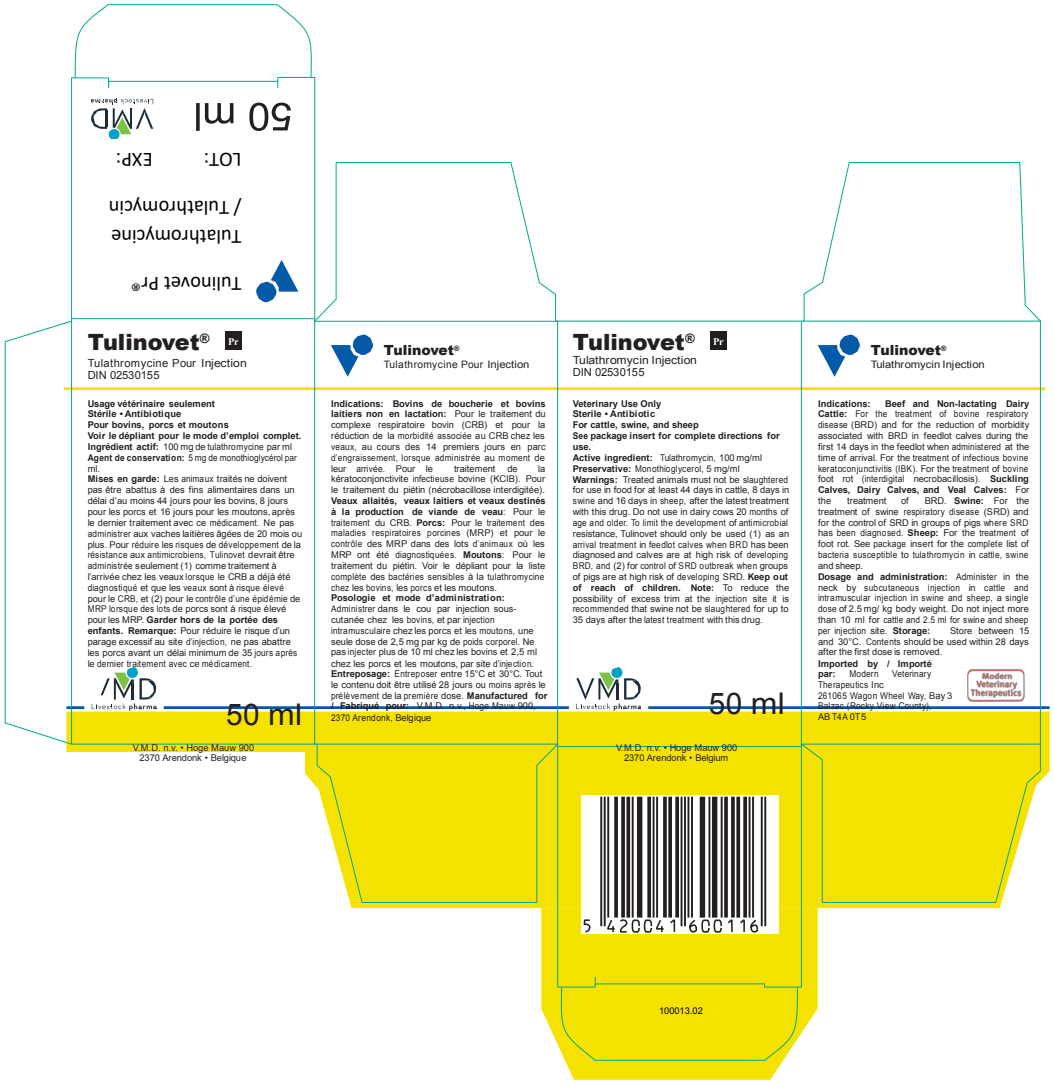
Label	TULINOVET		250 ml
NR	VPA-ET100035.02-CAN-E/F//		
Text size	Arial 5,5 pt		
Drukker	X	Eigendruk	
Dimensions	56 x 150 mm		
Colours			
Pantone 376 C			
Pantone 632 C			
Pantone 432 C			
Pantone 102 C			
Pantone 2728 C			
Template			



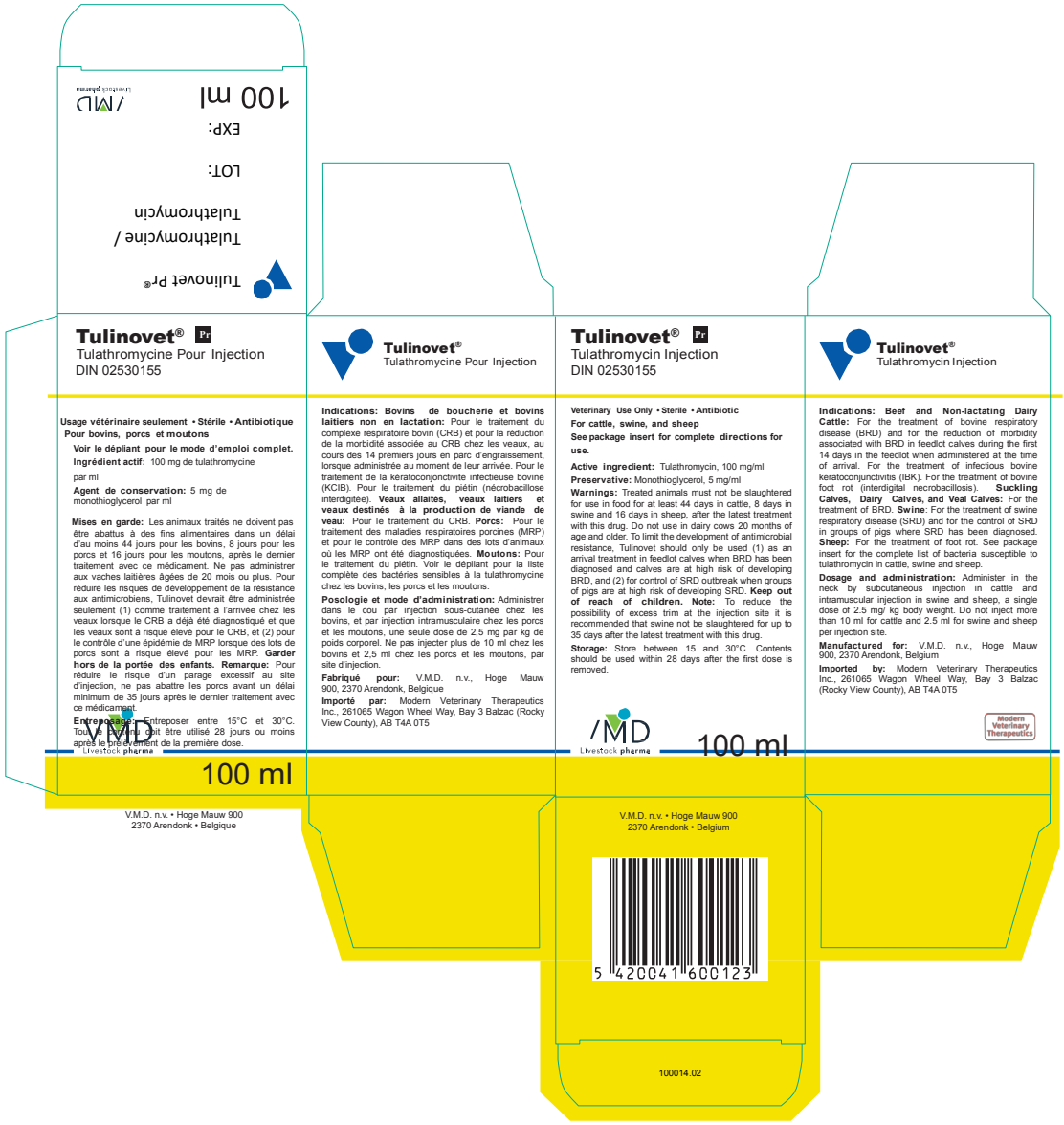
Doosje	TULINOVET	25 ml
NR	registration only CANADA	
AFMETINGEN	44 x 44 x 79 mm	
Text size	Arial 4,7 pt (94%)	
Kleuren		
Pantone 376 C		
Pantone 632 C		
Pantone 102 C		
Pantone 485 C		
Pantone 2728 C		
Zwart		



Carton	Tulinovet	**50 ml**
NR	VPA-DB100013.02-CAN-E/F//	
Dimensions	46 x 46 x 80 mm (R392)	
Colours		
Pantone 376 C		
Pantone 632 C		
Pantone 485 C		
Pantone 102 C		
Pantone 2728 C		
Black		
Template		
Text size	Arial 5 pt 95%	



Carton	Tulinovet	**100 ml**
NR	VPA-DB100014.02-CAN-E/F//	
Dimensions	53 x 53 x 102 mm (R415)	
Colours		
Pantone 376 C		
Pantone 632 C		
Pantone 485 C		
Pantone 102 C		
Pantone 2728 C		
Black		
Template		
Text size	Arial 5,5 pt	



Carton	Tulinovet	**250 ml**
NR	VPA-DB100015.02-CAN-E/F//	
Dimensions	69 x 69 x 135 mm	
Colours		
Pantone 376 C		
Pantone 632 C		
Pantone 485 C		
Pantone 102 C		
Pantone 2728 C		
Black		
Template		

Text size Arial 7 pt

Tulinovet® Pr

Tulathromycine pour injection

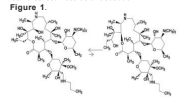
F

Usage vétérinaire seulement
Stérile • Antibiotique
DIN 02530155

Description:

Tulinovet® est une préparation stérile prête à utiliser pour administration parentérale qui contient de la tulathromycine, un antibiotique macrolide semi-synthétique appartenant à la sous-classe des triamilides. Chaque ml de **Tulinovet** renferme 100 mg de tulathromycine, en équivalents de base libre, dans un excipient de propylène glycol. **Tulinovet** consiste en un mélange à l'équilibre de deux isomères de tulathromycine, dans un rapport de 9 :1. La structure de chacun des isomères est illustrée ci-dessous:

Figure 1.



Les dénominations chimiques des isomères sont respectivement (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-4-C-[(propylamino)méthyl]-α-L-ribo-hexop yranosyl)oxy]-2-éthyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexaméthyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-xylo-hexop yranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadécan-15-one et (2R,3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-4-C-[(propylamino)méthyl]-α-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-[(1R,2R)-1,2-dihydroxy-1-méthylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentaméthyl-9-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridécan-13-one.

Indications:

Bovins de boucherie et bovins laitiers non en lactation:

Complexe respiratoire bovin (CRB): Tulinovet est indiquée pour le traitement du CRB associé à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni (Haemophilus somnus)* et *Mycoplasma bovis* et pour la réduction de la morbidité associée au CRB causé par *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis* chez les veaux, au cours des 14 premiers jours en parc d'engraissement, lorsque administrée au moment de leur arrivée. **Kératoconjonctivite infectieuse bovine (KCIB):** Tulinovet est indiquée pour le traitement de la KCIB associée à *Moraxella bovis*.

Piétin: Tulinovet est indiquée pour le traitement du piétin bovin (nécrobacillose interdigitée) associée à *Fusobacterium necrophorum* et *Porphyromonas levii*.

Veaux allaités, veaux laitiers et veaux destinés à la production de viande de veau:

CRB: Tulinovet est indiquée pour le traitement du CRB associé à *M. haemolytica, P. multocida, H. somni* et *M. bovis*.

Porc: Maladies respiratoires porcines (MRP): Tulinovet est indiquée pour le traitement des MRP associées à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* et *Mycoplasma hyopneumoniae* et pour le contrôle des MRP causées par *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* et *Mycoplasma hyopneumoniae* dans des lots d'animaux où les MRP ont été diagnostiquées.

Moutons: Tulinovet est indiquée pour le traitement du piétin ovin causé par *Dichelobacter nodosus* et nécessitant un traitement systémique quand les lésions sont actives.

Posologie et mode d'administration:

Bovins: Administrer 2,5 mg/kg de poids corporel (1,25 ml/50 kg), en une seule dose, par injection sous-cutanée dans le cou. La dose doit être mesurée avec précision. Ne pas administrer plus de
10 ml à un même site d'injection. Chez la plupart des animaux, une réponse au traitement est attendue dans les trois à cinq jours. Si aucune amélioration n'est observée, le diagnostic devrait être réévalué. Traitement à l'arrivée:

Remarque: Pour réduire les risques de développement de la résistance aux antimicrobiens, **Tulinovet** devrait être administrée comme traitement à l'arrivée seulement lorsque 1) le CRB a déjà été diagnostiqué et 2) les veaux sont à risque élevé pour le CRB. Au moins un des facteurs suivants caractérisent les veaux qui sont à risque élevé pour CRB. Les bovins proviennent de plusieurs fermes, et/ou ils ont subi des périodes de transport prolongées (au cours desquelles peu ou aucunes pauses n'ont été prévues), et/ou la variation de température ambiante à l'arrivée était de 17°C et plus par rapport à la température de leur provenance, et/ou ils ont été exposés de façon continue à des conditions atmosphériques extrêmement humides ou froides, et/ou les bovins ont subi une perte de poids (freinte) excessive ou des procédures d'arrivée stressantes (comme la castration ou l'écornage). **Tableau 1.** Guide posologique de **Tulinovet** pour les bovins

Poids de l'animal (kg)	Volume de la dose (ml)	Poids de l'animal (kg)	Volume de la dose (ml)
50	1.25	400	10.0
100	2.5	500	12.5
200	5.0	600	15.0
300	7.5		

Porcs: À l'aide d'une seringue à dosage automatique, administrer 2,5 mg/kg de poids corporel (0,25 ml/10 kg), en une seule dose, par injection intramusculaire dans le cou. Ne pas administrer plus de 2,5 ml au même site d'injection. Chez la plupart des animaux, une réponse au traitement est attendue dans les trois à cinq jours. Si aucune amélioration n'est observée, le diagnostic devrait être réévalué.

Remarque: Pour réduire les risques de développement de la résistance aux antimicrobiens, **Tulinovet** ne devrait être utilisée pour le contrôle des MRP que si les chances de maîtriser une épidémie par la mise en quarantaine et le traitement des animaux malades sont faibles. Avant de décider du traitement, les médecins vétérinaires doivent tenir compte de certains facteurs, comme la gestion générale de la ferme et les facteurs relatifs à l'épidémie.

Tableau 2. Guide posologique de **Tulinovet** pour les porcs

Poids de l'animal (kg)	Volume de la dose (ml)	Poids de l'animal (kg)	Volume de la dose (ml)
8	0.2	64	1.6
12	0.3	72	1.8
16	0.4	80	2.0
24	0.6	88	2.2
32	0.8	100	2.5
40	1.0	120	3.0
48	1.2	140	3.5
56	1.4		

Moutons: Administrer 2,5 mg/kg de poids corporel (0,25 ml/10 kg), en une seule dose, par injection intramusculaire dans le cou. La dose doit être mesurée avec précision. Si plusieurs animaux doivent être traités, l'emploi d'une seringue à dosage automatique est recommandé pour éviter de perforer excessivement le bouchon.

Remarque: Le piétin est un processus pathologique multifactoriel pour lequel il existe plus d'une approche préventive et thérapeutique. Ce produit doit être utilisé dans le cadre d'un programme de gestion de tout le troupeau qui peut aussi comprendre une gestion environnementale, comme offrir aux animaux un environnement sec.

Contre-indications:

Tulinovet est contre-indiquée chez les animaux présentant une hypersensibilité connue aux antibiotiques macrolides.

Précautions:

Les effets de **Tulinovet** sur la reproduction, la gestation et la lactation des bovins, des ovins et des porcs n'ont pas été déterminés. L'injection sous-cutanée chez les bovins et intramusculaire chez les porcs peut causer une réaction aux tissus du site d'injection susceptible d'entraîner des pertes de tissus comestibles par parage au moment de l'abattage. L'innocuité de **Tulinovet** n'a pas été démontrée chez les porcs âgés de moins de 4 semaines et chez les moutons âgés de moins de 6 semaines.

Mises en garde:

Les animaux traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 44 jours pour les bovins, 8 jours pour les porcs et 16 jours pour les moutons après le dernier traitement avec ce médicament. Ne pas administrer aux vaches laitières âgées de 20 mois ou plus. Pour réduire les risques de développement de la résistance aux antimicrobiens: Tulinovet devrait être administrée seulement (1) comme traitement à l'arrivée chez les veaux lorsque le CRB a déjà été diagnostiqué et que les veaux sont à risque élevé pour le CRB et (2) pour le contrôle d'une épidémie de MRP lorsque des lots de porcs sont à risque élevé pour les MRP.

Garder hors de la portée des enfants.

Remarque: Pour réduire le risque d'un parage excessif au site d'injection, ne pas abattre les porcs avant un délai minimum de 35 jours après le dernier traitement avec ce médicament.

Réactions indésirables:

Lors d'événements rares, des réactions de type anaphylactique, parfois mortelles, ont été rapportées avec l'utilisation de ce produit chez toutes les espèces indiquées. Durant une étude sur le CRB menée sur le terrain, deux veaux traités par la solution injectable de tulathromycine à 2,5 mg/kg ont présenté une hypersalivation transitoire. Un de ces veaux a aussi présenté une dyspnée transitoire laquelle était peut-être associée à la pneumonie. Chez les ovins, des douleurs et des réactions au site d'injection ont été rapportées.

Pharmacologie clinique:

Au pH physiologique, la tulathromycine (une base faible) est environ 50 fois plus soluble dans un milieu hydrophile que dans un milieu hydrophobe. Cette caractéristique est compatible avec l'activité pathogène extracellulaire typiquement associée aux macrolides[1]. On observe des concentrations de tulathromycine nettement plus élevées dans les poumons que dans le plasma. On n'a pas étudié dans quelle mesure les concentrations pulmonaires correspondent à la quantité de médicaments libre (actif). Par conséquent, la pertinence clinique de ces fortes concentrations pulmonaires demeure indéterminée. Bien que la relation entre la tulathromycine et les caractéristiques de son activité antimicrobienne n'ait pas été décrite, les substances appartenant à la classe de macrolides ont tendance à exercer un effet surtout bactériostatique, même si un effet bactéricide peut être observé contre certains agents pathogènes[2]. De plus, cet effet bactéricide tend à être indépendant de la concentration, c'est-à-dire que le taux d'élimination des bactéries ne change pas si la concentration sérique atteint deux à trois fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour l'agent pathogène cible. Dans ces conditions, la période de temps pendant laquelle les concentrations sériques demeurent supérieures à la CMI devient le principal facteur déterminant pour l'activité antimicrobienne. Les macrolides exercent également un effet post-antibiotique (EPA), dont la durée semble dépendre à la fois du médicament et de l'agent pathogène. En général, en présence d'une concentration et le temps d'exposition, l'EPA augmentera jusqu'à une durée maximum. Parmi les deux variables, soit la concentration et le temps d'exposition, la première semble être le facteur le plus déterminant pour la durée de l'EPA. La tulathromycine est éliminée de l'organisme surtout sous forme inchangée, par le biais de l'excrétion biliaire.

[1]*Carbon, C. 1998. Pharmacodynamics of macrolides, azalides and streptogramins: Effect on extracellular pathogens. Clin. Infect. Dis.* **27**:*28-32.*

[2]*Nightingale, C.J. 1997. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides. Pediatr. Infect. Dis. J.* **16**:*438-443.*

Bovins: Après l'administration sous-cutanée à des veaux d'engraissement à raison de 2,5 mg/kg de poids corporel, la tulathromycine est rapidement et presque complètement absorbée. Le pic de concentration plasmatique est généralement atteint 15 minutes après l'injection, et la biodisponibilité relative du produit dépasse 90%. La clairance systémique totale est d'environ 170 ml/h/kg. La tulathromycine est largement distribuée dans les tissus corporels, comme le prouvent les valeurs de volume de distribution d'environ 11 L/kg mesurées chez des veaux ruminants en santé[2]. Ce fort volume de distribution est largement responsable de la longue demi-vie d'élimination de ce composé [approximativement 2,75 jours dans le plasma (d'après des concentrations plasmatiques terminales quantifiables) et 8,75 jours pour les concentrations pulmonaires totales (d'après des données recueillies chez des animaux en santé)]. On observe des tendances pharmacocinétiques linéaires avec des doses sous- cutanées variant de 1,27 mg/kg de poids corporel à 5,5 mg/kg de poids corporel. Aucune différence au niveau des paramètres pharmacocinétiques n'est observée entre les veaux mâles castrés et les veaux femelles.

[2]*Les estimations de clairance et de volume sont basées sur des comparaisons intersujets selon des doses de 2,5 mg/kg de poids corporel administrées par injections sous-cutanées ou intraveineuse.*

Porcs: Après l'administration intramusculaire à des porcs à l'engraissement à raison de 2,5 mg/kg de poids corporel, la tulathromycine est complètement et rapidement absorbée (T_{max} =0,25 heure), puis rapidement distribuée dans les tissus corporels, atteignant un volume de distribution supérieur à 15 L/kg. Le médicament libre est rapidement évacué dans la circulation générale (clairance systémique de 187 ml/kg). Cependant, elle présente une longue demi-vie d'élimination terminale (60 à 90 heures) due à un important volume de distribution. Bien que les concentrations pulmonaires de tulathromycine soient nettement plus élevées que les concentrations plasmatiques, l'importance clinique de ces observations demeure indéterminée. Aucune différence n'a été observée entre les animaux des deux sexes quant aux paramètres pharmacocinétiques.

Moutons: Après l'administration intramusculaire d'une dose unique de 2,5 mg/kg de poids corporel, la tulathromycine atteint une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 1,9 µg/ml environ 15 minutes (T_{max}) après l'injection et présente une demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) de 69,7 heures. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 60 à 75%. Après l'injection intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est de 31,7 L/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après l'administration intramusculaire chez les moutons est de 100%.

Microbiologie:

Tulinovet exerce principalement une action bactériostatique, mais peut avoir un effet bactéricide contre certains agents pathogènes. **Tulinovet** agit en se fixant à une sous-unité des ribosomes des bactéries, ce qui a pour conséquence d'inhiber la synthèse protéique.

Bovins: La tulathromycine a démontré une activité in vitro contre les bactéries et mycoplasmes habituellement associés au CRB, dont *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*, contre *Moraxella bovis* associée à la KCIB et contre les bactéries *Fusobacterium necrophorum* et *Porphyromonas levii*[†], associées au piétin.

Tableau 3. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la tulathromycine ont été déterminées pour des isolats obtenus au cours d'études cliniques aux É.-U. en 1999 chez des bovins ayant contracté le CRB de façon naturelle; au cours d'études cliniques aux É.-U. en 2004 pour *Moraxella bovis* associé à la KCIB; pour des isolats obtenus au cours d'études cliniques aux É.-U. et au Canada en 2007 chez des bovins ayant contracté le piétin de façon naturelle.

Organisme	Année d'isolemen	Nombre d'isolat	CMI min. et max. (µg/ml)	CMI50* (µg/ml)	CMI90* (µg/ml)
Histophilus somni	1999	36	1 à 4	4	4
Mannheimia haemolytica	1999	64	20.5 à 64	2	2
Pasteurella multocida	1999	22	10.25 à 64	0.5	1
Mycoplasma bovis	1999	43	≤0.063 à >64	0.125	1
Moraxella bovis	2004	55	0.25 à 1	0.5	0.5
Fusobacterium necrophorum	2007	116	≤0.25 à >128	2	64
Porphyromonas levii	2007	103	≤0.25 à >128	8	128

* Concentration minimale inhibitrice pour 50% et 90% des isolats

† Le nom de la bactérie *Porphyromonas levii* vient d'une reclassification taxonomique de *Bacteriodes melaninogenicus* sous espèce *levii*.

Porcs: La tulathromycine a démontré une activité in vitro contre les bactéries et les mycoplasmes habituellement associés aux MRP, dont *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis, Streptococcus suis* et *Arcanobacterium (Actinomyces) pyogenes*.

Tableau 4. Les CMI de la tulathromycine ont été déterminées pour des isolats obtenus de porcs souffrant de MRP dans des études cliniques réalisées au Canada et aux É.-U . entr e les 2000 et 2002 et dans les années 2007-2008.

Organisme	Années d'isolemen	Nombre d'isolat	CMI min. et max. (µg/ml)	CMI50* (µg/ml)	CMI90* (µg/ml)
Actinobacillus pleuropneumoniae	2000-2002	135	16 à 32	16	32
	2007-2008	89	4 à 32	16	16
Pasteurella multocida	2000-2002	55	0.5 à > 64	1	2
	2007-2008	40	≤ 0.03 à 2	1	2
Mycoplasma hyopneumoniae	2000-2002	30	≤0.063 à >32	8	>32
	2007-2008	46	<0.125 à >64	>64	>64

*Concentration minimale inhibitrice pour 50% et 90% des isolats.

Moutons: La tulathromycine a démontré une activité in vitro contre Dichelobacter nodosus, l'agent pathogène bactérien le plus souvent isolé dans les cas de piétin. Les CMI de la tulathromycine ont été déterminées pour des isolats obtenus de moutons admis à une étude sur le piétin menée sur le terrain en Allemagne de 2011 à 2013. Tous les 8 isolats de *D. nodosus* ont eu des CMI de 0,25 µg/ml.

Efficacité:

Bovins: CRB - Dans le cadre d'une étude multicentrique sur le terrain aux É.-U., 314 veaux ayant contracté le CRB de façon naturelle ont été traités avec la solution injectable de tulathromycine et 160 ont été traités avec une solution saline. Les réponses au traitement ont été comparées à celles obtenues avec une solution saline (témoin). Un veau présentant une température ≤40°C au jour 14 était considéré comme étant guéri. Le pourcentage de guérison a été significativement plus élevé (P≤ 0,05) chez les veaux traités avec la solution injectable de tulathromycine (78%) que chez les veaux témoins (23,8%). Deux décès associés au CRB ont été enregistrés chez les 314 veaux traités avec la solution injectable de tulathromycine, comparativement à neuf chez les 160 veaux témoins. Une méta-analyse bayésienne a été réalisée pour comparer les taux de réussite du traitement du CRB par la solution injectable de tulathromycine chez de jeunes veaux (veaux pesant 250 lb ou moins et recevant principalement une diète à base de lait) et chez des veaux plus vieux (veaux pesant plus de
250 lb et recevant principalement une diète à base de fourrage et de moulée). Les données examinées provenaient de quatre études d'efficacité contre le CRB menées aux États-Unis et de neuf études menées durant la même période en Europe. L'analyse a montré que le taux de réussite du traitement contre le CRB chez les jeunes veaux était au moins aussi bon que celui observé chez les veaux plus âgés. Par conséquent, la solution injectable de tulathromycine est considéré comme un agent efficace pour traiter le CRB causé par *M. haemolytica, P. multocida, H. somni ou M. bovis* chez les veaux allaités, les veaux laitiers et les veaux destinés à la production de viande de veau.

Dans le cadre d'une autre étude multisite sur le terrain aux É.-U. portant sur 399 veaux à haut risques de contracter le CRB, l'administration de la solution injectable de tulathromycine a entraîné une réduction significative de la maladie (13,3%, 53 des 399 veaux traités), comparativement au traitement témoin (58,7%, 236 des 402 veaux traités). La mesure de l'efficacité était basée sur les cotes de signes cliniques par rapport au comportement/activité normal et à la respiration normale, ainsi que sur une température rectale ≤ 40°C au jour 14. Aucun décès associé au CRB n'a été enregistré chez les 399 veaux traités avec la solution injectable de tulathromycine, comparativement à deux chez les 402 veaux témoins. Deux études expérimentales selon un modèle d'infection provoqué utilisant des souches pathogènes de *Mycoplasma bovis* ont été menées afin de confirmer l'efficacité de la tulathromycine dans le traitement du CRB associé à *M. bovis*. L'efficacité a été évaluée selon les lésions pneumoniques et selon les signes cliniques de maladie respiratoire comme l'hyperthermie, une respiration normale, un abattement. Dans chaque étude, les veaux traités avec la solution injectable de tulathromycine ont eu un pourcentage de lésions pneumoniques significativement inférieur par rapport aux veaux témoins (11,3% vs. 28,9%. P = 0,0001 et 15% contre 30,7%, P <0,0001). Le traitement avec la solution injectable de tulathromycine n'a pas éliminé *Mycoplasma bovis* des poumons infectés. La portée clinique de cette observation, du fait qu'elle se rapporte à des rechutes potentielles et/ou à des infections subcliniques persistantes, est inconnue.

KCIB - Deux études d'efficacité sur le terrain ont été réalisées afin d'évaluer la solution injectable de tulathromycine dans le traitement de la kératoconjonctivite infectieuse bovine (KCIB) associée à *Moraxella bovis* chez les veaux. Le premier critère clinique de ces études était le pourcentage de guérison évalué aux jours 5, 9, 13, 17 et 21. Le second critère clinique de ces études était le délai d'amélioration clinique. À chaque étape clinique dans les deux études, le pourcentage de guérison a été significativement plus élevé (P <0,05) chez les veaux traités avec la solution injectable de tulathromycine que chez les veaux témoins. De plus, le délai d'amélioration clinique a été significativement plus élevé (P<0,05) chez les veaux témoins que chez les veaux traités avec la tulathromycine. Dans chacune des études, aucun événement suspect indésirable relatif au produit n'a été observé.

Piétin - L'efficacité d'une dose unique de solution injectable de tulathromycine pour le traitement du piétin chez les bovins a été évaluée dans le cadre de deux études menées sur le terrain. Durant les deux études, les animaux ont fait l'objet d'une évaluation clinique le 7e jour, et la réussite du traitement était déterminée d'après la diminution de l'étendue des lésions, de l'oedème, et des indices de boiterie. Ainsi, dans l'une des études, le traitement a réussi chez 4 des 50 bovins (8%) ayant reçu la solution saline et chez 30 des 50 bovins (60%) traités avec la solution injectable tulathromycine. Le taux de réussite était significativement plus élevé (P<0,0001) dans le groupe traité avec la solution injectable de tulathromycine que dans le groupe témoin. Dans l'autre étude, 17 des 34 animaux (50%) ayant reçu la solution saline, comparativement à 30 des 36 animaux (83,3%) ayant reçu la solution injectable de tulathromycine, ont satisfait aux critères de réussite du traitement. Le taux de réussite était significativement plus élevé (P = 0,0088) avec la solution injectable de tulathromycine qu'avec la solution saline.

Porcs: Un total de 266 porcs ayant contracté des MRP de façon naturelle ont été traités avec la solution injectable de tulathromycine dans le cadre de six études multisites sur le terrain (cinq aux É.-U. et une au Canada). Les réponses au traitement ont été comparées à celles obtenues avec une solution saline (267 sujets témoins). Un porc présentant un comportement normal, une respiration normale et une température rectale ≤40°C au jour 7 était considéré comme étant guéri. Le pourcentage de guérison a été significativement plus élevé (P ≤0.05) (71,1%) chez les porcs traités avec la solution injectable de tulathromycine que chez les porcs témoins (46,4%). Le taux de mortalité était de 2,6% (7 des 266) chez les porcs traités avec la solution injectable de tulathromycine, contre 9,0% (24 des 267) chez les porcs témoins. L'efficacité de la tulathromycine dans le traitement des MRP associées à *Mycoplasma hyopneumoniae* a été confirmée dans deux études expérimentales selon un modèle d'infection provoquée, en utilisant des souches de *M. hyopneumoniae* dont la CMI pour la tulathromycine étaient > 64 µg/ml. Pour chaque étude, on a administré à 36 porcs par voie intramusculaire (IM) une solution saline selon une dose de 0,025 ml/kg de poids corporel et à 36 autres la tulathromycine par voie IM selon une dose de 2,5 mg/kg de poids corporel. Les traitements ont été administrés 10 jours après la première inoculation de *M. hyopneumoniae*. Tous les porcs ont été pesés, euthanasiés et autopsiés au jour 10 de l'étude. Pour chaque porc, le pourcentage de lésions pneumoniques macroscopiques a été mesuré. Le premier critère clinique pour l'évaluation de l'efficacité de la tulathromycine était la différence des cotes de lésions pneumoniques entre les deux groupes de traitement. Le pourcentage de lésions pneumoniques macroscopiques a été significativement moins élevé (P<0,0001) chez les animaux traités avec la tulathromycine que chez les porcs traités avec la solution saline (8,52% contre 23,62% et 11,31% contre 26,42%). Le traitement avec la solution injectable de tulathromycine n'a pas éliminé *Mycoplasma hyopneumoniae* des poumons infectés. La portée clinique de cette observation, du fait qu'elle se rapporte à des rechutes potentielles et/ou à des infections subcliniques persistantes, est inconnue. Dans une autre étude multisite sur le terrain (cinq aux É.-U. et une au Canada) portant sur le contrôle des MRP, 226 porcs exposés aux MRP de façon naturelle ont été traités avec la solution injectable tulathromycine. Le traitement a été amorcé lorsqu'au moins 15% des porcs montraient des signes cliniques associés aux MRP (température rectale ≥40°C, détresse respiratoire et abattement au moins modérés). Le pourcentage de guérison a été significativement plus élevé (P<0,05) chez les porcs traités avec la solution injectable de tulathromycine (59%) que chez les porcs témoins (41%). Un animal était considéré comme étant guéri au jour 7 de l'étude s'il était vivant, s'il avait un indice respiratoire ≤1 (sur une échelle de 0 à 3,0 équivaut à normal), et s'il avait une température rectale <40°C. L'impossibilité de satisfaire à l'un de tous ces critères classait l'animal comme un échec de traitement.

Moutons: L'efficacité de la solution injectable tulathromycine administrée en une dose unique de 2,5 mg/kg de poids corporel par injection intramusculaire pour le traitement du piétin causé par *D. nodosus* a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique contrôlée menée sur le terrain en Espagne, en France et au Royaume-Uni. Le traitement était considéré une réussite lorsque toutes les lésions (avec odeur désagréable et exsudat) n'étaient plus actives 14 jours après le traitement et que les animaux ne boitaient pas. Quatre-vingt-quatre pourcent des animaux traités avec la solution injectable de tulathromycine ont été considérés comme un succès thérapeutique et l'efficacité de la solution injectable de tulathromycine a été jugée non-inférieure à celle de l'antibiotique macrolide utilisé comme contrôle positif.

Innocuité chez l'animal:

Bovins: Des études d'innocuité ont été réalisées chez des veaux d'engraissement recevant une dose sous-cutanée unique de 25 mg de tulathromycine par kg de poids corporel ou trois traitements hebdomadaires de 2,5; 7,5 ou 12,5 mg/kg de poids corporel. Des signes passagers de douleur (animaux secouant la tête et frappant le sol des pattes, notamment) ont été observés au moment de l'injection. Une enflure au site d'injection, une décoloration des tissus sous-cutanés également à cet endroit et les modifications histopathologiques correspondantes ont été observées chez les animaux à toutes les posologies; ces signes ont disparu avec le temps. Aucune autre lésion macroscopique ni microscopique associée au médicament n'a été observée. Une étude exploratrice a été réalisée chez des veaux d'engraissement recevant une dose sous-cutanée unique de 10, 12,5 ou 15 mg de tulathromycine par kg de poids corporel. Aucune lésion macroscopique n'a été observée. D'un point de vue histologique, une dégénérescence myocardique minime à légère a été observée chez un des six veaux traités à 12,5 mg/kg de poids corporel une fois et chez deux des six veaux traités avec 15 mg/kg de poids corporel. Une étude d'innocuité a été réalisée chez des veaux âgés de 13 à 27 jours ayant reçu 2,5 ou 7,5 mg de tulathromycine par kg de poids corporel en une seule injection sous-cutanée. À l'exception de réactions minimes à légères observées au site d'injection, aucun signe clinique ni autre lésion macroscopique ou microscopique associé au médicament n'ont été notés. Une étude sur les sites d'injection réalisée chez des veaux d'engraissement ayant reçu des volumes maximums (10 ml) par injection a démontré que la solution injectable de tulathromycine provoque une réaction passagère au niveau des tissus sous-cutanés.

Porcs: Des études d'innocuité ont été réalisées chez des porcs recevant une dose intramusculaire unique de 25 mg de tulathromycine par kg de poids corporel, ou trois traitements hebdomadaires de 2,5; 7,5 ou 12,5 ml/kg. Des signes passagers de douleur, notamment une agitation et une vocalisation excessive, ont été observés au moment de l'injection. Des tremblements sont brièvement apparus chez un animal ayant reçu 7,5 mg/kg. Une décoloration et un oedème des tissus du site d'injection, de même que les modifications histopathologiques correspondantes ont été observés chez les animaux à toutes les posologies; ces signes sont disparus avec le temps. Aucune lésion macroscopique ni microscopique associée au médicament n'a été observée.

Moutons: La tolérance locale de la solution injectable de tulathromycine a été évaluée au cours d'une étude menée chez des moutons âgés d'environ 7 mois ayant reçus une injection intramusculaire de 2,5 mg/kg de tulathromycine par kg de poids corporel dans le cou. Les examens macroscopiques

et microscopiques des points d'injection ont révélé des effets irritants transitoires minimes liés à l'injection intramusculaire. Durant une étude sur la marge d'innocuité, la solution injectable de tulathromycine a été administrée par voie intramusculaire à des agneaux âgés d'au moins 6 semaines à des doses correspondant à 0, 1, 3 ou 5 fois la dose recommandée de 2,5 mg/kg de poids corporel, à trois reprises à une semaine d'intervalle. L'injection de la solution injectable de tulathromycine dans le cou a provoqué chez presque tous les animaux des réactions cliniques immédiates associées à la douleur, mais tous les signes observés sont disparus en moins d'une minute. Les examens macroscopiques et microscopiques effectués lors de la nécropsie n'ont révélé aucune anomalie.

Entreposage:

Entreposer entre 15°C et 30°C. Tout le contenu doit être utilisé 28 jours ou moins après le prélèvement de la première dose.

Présentation:

Tulinovet est offerte en flacons de 25 ml, 50 ml, 100 ml, et 250 ml.

Fabriqué pour: V.M.D. n.v. • Hoge Mauw 900 • 2370 Arendonk • Belgique
Importé par: Modern Veterinary Therapeutics Inc • 261065 Wagon Wheel Way, Bay 3 • Balzac (Rocky View County), AB T4A 0T5
Commandes & information complémentaire: Appelez 1 888 590 9839
Date de révision: 11 Janvier 2023

Modern Veterinary Therapeutics

Tulinovet® Pr

Tulathromycin Injection, 100 mg/ml

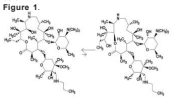
E

Veterinary Use Only
Sterile • Antibiotic
DIN 02530155

Description:

Tulinovet® is a ready-to-use sterile parenteral preparation containing tulathromycin, a semi-synthetic macrolide antibiotic of the subclass triamilide. Each ml of **Tulinovet** contains 100 mg of tulathromycin as the free base in a propylene glycol vehicle. **Tulinovet** consists of an equilibrated mixture of two isomeric forms of tulathromycin in a 9:1 ratio. Structures of the isomers are shown below:

Figure 1.



The chemical names of the isomers are (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[[2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]-α-L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]-oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one and (2S,3S,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-[[2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino) methyl]-α-L-ribo-hexopyra nosyl]oxy]-2-[(1R,2R)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethy lamino)-β-D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one, respectively.

Indications:

Beef and Non-lactating Dairy Cattle.

Bovine respiratory disease (BRD): Tulinovet is indicated for the treatment of BRD associated with *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni (Haemophilus somnus)* and *Mycoplasma bovis* and for the reduction of morbidity associated with BRD in feedlot calves caused by *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* and *Mycoplasma bovis*, during the first 14 days in the feedlot when administered at the time of arrival.

Infectious bovine keratoconjunctivitis (IBK): Tulinovet is indicated for the treatment of IBK associated with *Moraxella bovis*.

Foot Rot: Tulinovet is indicated for the treatment of bovine foot rot (interdigital necrobacillosis) associated with *Fusobacterium necrophorum* and *Porphyromonas levii*.

Suckling Calves, Dairy Calves, and Veal Calves: BRD: Tulinovet is indicated for the treatment of BRD associated with *M. haemolytica, P. multocida, H. somni*, and *M. bovis*.

Swine: Swine respiratory disease (SRD): Tulinovet is indicated for the treatment of SRD associated with *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida* and *Mycoplasma hyopneumoniae* and for the control of SRD caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida* and *Mycoplasma hyopneumoniae* in groups of pigs where SRD has been diagnosed.

Sheep: Tulinovet is indicated for the treatment of ovine foot rot associated with *Dichelobacter nodosus* when systemic treatment is required due to the presence of active lesions.

Dosage and administration:

Cattle: Inject subcutaneously in the neck, a single dose of 2.5 mg/kg body weight (1.25 ml/50 kg). Care should be taken to dose accurately. Do not inject more than 10 ml per injection site. Most animals will respond to treatment within 3 to 5 days. If no improvement is observed, the diagnosis should be re-evaluated. On Arrival Treatment:

Note: To limit the development of antimicrobial resistance, **Tulinovet** should only be used as an arrival treatment when: 1) BRD has been diagnosed and 2) calves are at "high risk" of developing BRD. One or more of the following factors typically characterizes calves at "high risk" of developing BRD. Cattle are from multiple farm origins, and/or cattle have extended transport times (that may have included few if any rest stops), and/or ambient temperature change(s) from origin to arrival of 17°C or more, and/or animals have had continued exposure to extremely wet and cold weather conditions, and/or cattle have experienced excessive shrink or stressful processing procedures such as castration and dehorning.

Table 1. Tulinovet Cattle Dosing Guide

Animal Weight (kg)	Dose Volume (ml)	Animal Weight (kg)	Dose Volume (ml)
50	1.25	400	10.0
100	2.5	500	12.5
200	5.0	600	15.0
300	7.5		

Swine: With the use of an automatic dosing syringe, inject intramuscularly in the neck, a single dose of 2.5 mg/kg body weight (0.25 ml/10 kg). Do not inject more than 2.5 ml per injection site. Most animals will respond to treatment within 3 to 5 days. If no improvement is observed, the diagnosis should be re-evaluated.

Note: To limit the development of antimicrobial resistance, **Tulinovet** should only be used for control of SRD when segregation and treatment of individual sick animals is unlikely to control the disease outbreak. Veterinarians should make treatment decision by considering among others overall farm management and outbreak associated factors.

Table 2. Tulinovet Swine Dosing Guide

Animal Weight (kg)	Dose Volume (ml)	Animal Weight (kg)	Dose Volume (ml)
8	0.2	64	1.6
12	0.3	72	1.8
16	0.4	80	2.0
24	0.6	88	2.2
32	0.8	100	2.5
40	1.0	120	3.0
48	1.2	140	3.5
56	1.4		

Sheep: Inject intramuscularly in the neck, a single dose of 2.5 mg/kg body weight (0.25 ml/10 kg). Care should be taken to dose accurately. For multiple vial entry, an automatic dosing syringe is recommended to avoid excessive broaching of the stopper.

Note: Foot rot in sheep is a multifactorial disease process for which there are no unique approaches for prevention and treatment. This product is to be used as part of a whole flock management program which may also include environmental management, such as providing a dry environment.

Contraindications:

Tulinovet is contraindicated in animals previously found to be hypersensitive to macrolide antibiotics.

Cautions:

The effects of **Tulinovet** on bovine, ovine and porcine reproductive performance, pregnancy and lactation have not been determined. Subcutaneous injection in cattle and intramuscular injection in swine can cause a local tissue reaction that may result in trim loss of edible tissue at slaughter. The safety of **Tulinovet** has not been demonstrated in pigs less than 4 weeks of age or in sheep less than
6 weeks of age.

Warnings:

Treated animals must not be slaughtered for use in food for at least 44 days in cattle, 8 days in swine and 16 days in sheep after the latest treatment with this drug. Do not use in dairy cows 20 months of age and older. To limit the development of antimicrobial resistance, Tulinovet should only be used (1) as an arrival treatment in feedlot calves when BRD has been diagnosed and calves are at high risk of developing BRD, and (2) for control of SRD outbreak when groups of pigs are at high risk of developing SRD.

Keep out of reach of children.

Note: To reduce the possibility of excess trim at the injection site it is recommended that swine not be slaughtered for up to 35 days after the latest treatment with this drug.

Adverse reactions:

On rare occurrences, anaphylactic type reactions, sometimes fatal, have been reported with the use of this product in all indicated species.

In one BRD field study, two calves treated with tulathromycin injectable solution at 2.5 mg/kg body weight exhibited transient hypersalivation. One of these calves also exhibited transient dyspnea, which may have been related to pneumonia.

In sheep, pain at the injection site and injection site reactions have been reported.

Clinical pharmacology:

At physiological pH, tulathromycin (a weak base) is approximately 50 times more soluble in hydrophilic than hydrophobic media. This solubility profile is consistent with the extracellular pathogen activity typically associated with macrolides[1]. Markedly higher tulathromycin concentrations are observed in the lungs as compared to the plasma. The extent to which lung concentrations represent free (active) drug was not examined. Therefore, the clinical relevance of these elevated lung concentrations is undetermined.

Although the relationship between tulathromycin and the characteristics of its antimicrobial effects has not been characterized, as a class, macrolides tend to be primarily bacteriostatic, but may be bactericidal against some pathogens[2]. They also tend to exhibit concentration independent killing; the rate of bacterial eradication does not change once serum drug concentrations reach 2 to 3 times the minimum inhibitory concentration (MIC) of the targeted pathogen. Under these conditions, the time that serum concentrations remain above the MIC becomes the major determinant of antimicrobial activity. Macrolides also exhibit a post-antibiotic effect (PAE), the duration of which tends to be both drug and pathogen dependent.

In general, by increasing the macrolide concentration and the exposure time, the PAE will increase to some maximal duration. Of the two variables, concentration and exposure time, drug concentration tends to be the most powerful determinant of the duration of PAE.

Tulathromycin is eliminated from the body primarily unchanged via biliary excretion.

[1]*Carbon, C. 1998. Pharmacodynamics of macrolides, azalides, and streptogramins: Effect on extracellular pathogens. Clin. Infect. Dis.* **27**:28-32.

[2]*Nightingale, C.J. 1997. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides. Pediatr. Infect. Dis. J.* **16**:438-443.

Cattle: Following subcutaneous administration into the neck of feeder calves at 2.5 mg/kg body weight, tulathromycin is rapidly and nearly completely absorbed. Peak plasma concentrations generally occur within 15 minutes after dosing and product relative bioavailability exceeds 90%. Total systemic clearance is approximately 170 ml/hr/kg. Tulathromycin distributes extensively into body tissues, as evidenced by volume of distribution values of approximately 11 L/kg in healthy ruminating calves[3]. This extensive volume of distribution is largely responsible for the long elimination half-life of this compound [approximately 2.75 days in the plasma (based on quantifiable terminal plasma drug concentrations) versus 8.75 days for total lung concentrations (based on data from healthy animals)]. Linear pharmacokinetics are observed with subcutaneous doses ranging from 1.27 mg/kg body weight to 5.0 mg/kg body weight. No pharmacokinetic differences are observed in castrated male versus female calves.

[3]*Clearance and volume estimates are based on intersubject comparisons of 2.5 mg/kg body weight administered by either subcutaneous or intravenous injection.*

Swine: Following intramuscular administration to feeder pigs at a dosage of 2.5 mg/kg body weight, tulathromycin is completely and rapidly absorbed (T_{max}=0.25 hour). Subsequently the drug rapidly distributes into body tissues, achieving a volume of distribution exceeding 15 L/kg. The free drug is rapidly cleared from the systemic circulation ($CL_{systemic}$ = 187 ml/hr/kg). However, it has a long terminal elimination half-life (60 to 90 hours) owing to its extensive volume of distribution. Although pulmonary tulathromycin concentrations are substantially higher than concentrations observed in the plasma, the clinical significance of these findings is undetermined. There are no gender differences in swine tulathromycin pharmacokinetics.

Sheep: Following a single intramuscular dose of 2.5 mg/kg body weight, tulathromycin achieved a maximum plasma concentration (C_{max}) of 1.19 µg/ml in approximately 15 minutes (T_{max}) post-dosing and had an elimination half-life ($t_{1/2}$) of 69.7 hours. Plasma protein binding was approximately 60-75%. Following intravenous dosing, the volume of distribution at steady-state (V_{ss}) was 31.7 L/kg. The bioavailability of tulathromycin after intramuscular administration in sheep was 100%.

Microbiology:

Tulinovet is primarily bacteriostatic but may be bactericidal against some pathogens. It acts by binding to bacterial ribosomal sub-unit thereby inhibiting protein synthesis.

Cattle: *In vitro* activity of tulathromycin has been demonstrated against commonly isolated bacterial and mycoplasma pathogens involving BRD including *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* and *Mycoplasma bovis*; for *Moraxella bovis* associated with IBK; and for *Fusobacterium necrophorum* and *Porphyromonas levii*† associated with foot rot.

Table 3. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of tulathromycin injectable solution were determined from natural BRD infections for isolates obtained from animals enrolled in field studies in the U.S. during 1999; for *Moraxella bovis* associated with IBK in clinical studies in the U.S. during 2004; and from natural foot rot infections for isolates obtained from animals in field studies in Canada and the U.S. in 2007.

Organism	Date isolate	No. isolates	MIC range (µg/ml)	MIC50* (µg/ml)	MIC90* (µg/ml)
Histophilus somni	1999	36	1 to 4	4	4
Mannheimia haemolytica	1999	64	20.5 to 64	2	2
Pasteurella multocida	1999	22	10.25 to 64	0.5	1
Mycoplasma bovis	1999	43	≤0.063 to >64	0.125	1
Moraxella bovis	2004	55	0.25 to 1	0.5	0.5
Fusobacterium necrophorum	2007	116	≤0.25 to >128	2	64
Porphyromonas levii	2007	103	≤0.25 to >128	8	128

* The minimum inhibitory concentration for 50% and 90% of the isolates.

† The bacterial name *Porphyromonas levii* comes from the taxonomic reclassification of *Bacteroides melaninogenicus* subspecies *levii*.

Swine: In vitro activity of tulathromycin has been demonstrated against commonly isolated bacterial and mycoplasma pathogens involved in SRD including *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus parasuis, Streptococcus suis* and *Arcanobacterium (Actinomyces) pyogenes.*

Table 4. The MICs of tulathromycin were determined for isolates obtained from swine enrolled in SRD field studies in the U.S. and Canada during 2000 through 2002 and during 2007-2008.

Organism	Date Isolated	No. isolate	MIC range (µg/ml)	MIC50* (µg/ml)	MIC90* (µg/ml)
Actinobacillus pleuropneumoniae	2000-2002	135	16 to 32	16	32
	2007-2008	89	4 to 32	16	16
Pasteurella multocida	2000-2002	55	0.5 to > 64	1	2
	2007-2008	40	≤ 0.03 to 2	1	2
Mycoplasma hyopneumoniae	2000-2002	30	≤0.063 to >32	8	>32
	2007-2008	46	≤0.125 to >64	>64	>64

*The minimum inhibitory concentration for 50% and 90% of the isolates.

Sheep: *In vitro* activity of tulathromycin has been demonstrated against *Dichelobacter nodosus*, the most common bacterial pathogen isolated in foot rot. MICs of tulathromycin were determined for isolates obtained from sheep enrolled in a foot rot field study in Germany during 2011 to 2013. Of the 8 D. nodosus isolates collected all 8 were found to have an MIC of 0.25 µg/ml.

Efficacy:

Cattle: BRD - In a multi-location field study conducted in the U.S., 314 calves with naturally occurring BRD were treated with tulathromycin injectable solution and 160 were treated with saline. Responses to treatment were compared to saline-treated controls. A cure was defined as a calf with ≤ 40°C on Day 14. The cure rate was significantly higher (Ps 0.05) in tulathromycin injectable solution-treated calves (78%) compared to saline-treated calves (23.8%). There were two BRD-related deaths in the 314 tulathromycin injectable solution-treated calves compared to nine BRD-related deaths in the 160 saline-treated calves.

A Bayesian meta-analysis was conducted to compare the BRD treatment success rate in young calves (calves weighing 250 lbs or less and fed primarily a milk-based diet) treated with tulathromycin injectable solution to the success rate in older calves (calves weighing more than 250 lbs and fed primarily a roughage and grain-based diet) treated with tulathromycin injectable solution. The analysis included data from four BRD treatment effectiveness studies conducted in the U.S. and nine contemporaneous studies conducted in Europe. The analysis showed that the BRD treatment success rate in young calves was at least as good as the BRD treatment success rate in older calves. As a result, tulathromycin injectable solution is considered effective for the treatment of BRD associated with *M. haemolytica, P. multocida, H. somni,* and *M. bovis* in suckling calves, dairy calves, and veal calves. In another U.S. multi-location field study with calves at high risk of developing BRD, administration of tulathromycin injectable solution resulted in a significantly reduced incidence of BRD (13.3%, 53 of 399 treated calves) compared to saline-treated calves (58.7%, 236 of 402 treated calves). Effectiveness evaluation was based on scored clinical signs of normal attitude/activity, normal respiration, and a rectal temperature of ≤ 40°C on Day 14. There were no BRD-related deaths in the 399 tulathromycin injectable solution-treated calves compared to two BRD-related deaths in the 402 saline-treated calves.

Two experimentally-induced infection model studies using *Mycoplasma bovis* pathogenic strains were conducted to confirm the efficacy of tulathromycin in the treatment of BRD associated with *M. bovis*. The efficacy was evaluated based on pneumonic lung lesions and on clinical signs of respiratory disease such as pyrexia, abnormal respiration and depression. In both studies, calves treated with tulathromycin injectable solution had significantly less percentage of pneumonic lung lesions than the saline-treated calves (11.3% vs. 28.9%, P= 0.0001 and 15% vs. 30.7%, P<0.0001). Treatment with tulathromycin injectable solution did not eliminate *Mycoplasma bovis* from infected lungs. The clinical significance of this finding, as it relates to potential relapses and/or persistent subclinical infections, is unknown.

IBK - Two field efficacy studies were conducted evaluating tulathromycin injectable solution for the treatment of infectious bovine keratoconjunctivitis (IBK) associated with *Moraxella bovis* in calves. The primary clinical endpoint of these studies was cure rate as assessed on Days 5, 9, 13, 17 and 21. The secondary clinical endpoint of the studies was time to improvement. At all timepoints, in both studies, the cure rate was significantly higher (P<0.05) for tulathromycin injectable solution-treated calves compared to saline-treated calves. Additionally, time to improvement was significantly greater (P<0.05) in the saline-treated calves than in the tulathromycin injectable solution-treated calves. There were no suspect adverse product experiences observed in either study.

Foot Rot - The effectiveness of a single dose of tulathromycin injectable solution for the treatment of bovine foot rot was evaluated in two field studies. In both studies the cattle were clinically evaluated on day 7 and treatment success was determined based on defined decreases in lesion, swelling and lameness scores. In one of the studies 4 of the 50 (8%) saline-treated cattle met the success criteria while 30 of 50 (60%) of the tulathromycin injectable solution-treated cattle met the success criteria. The treatment success rate for the tulathromycin injectable solution-treated group was significantly greater (P < 0.0001) compared to the saline-treated group. In the second study 17 of the 34 (50%) saline-treated cattle met the success criteria while 30 of 36 (83.3%) of the tulathromycin injectable solution-treated cattle met the success criteria. The treatment success rate for the tulathromycin injectable solution-treated group was significantly greater (P=0.0088) compared to the saline-treated group.

Swine: A total of 266 pigs with naturally occurring SRD were treated with tulathromycin injectable solution in a multi-location field study (5 in United States, 1 in Canada). Responses to treatment were compared to 267 saline-treated controls. Success was defined as a pig with normal attitude, normal respiration, and a rectal temperature of ≤ 40°C on day 7. The treatment success rate was significantly greater (P ≤ 0.05) in tulathromycin injectable solution-treated pigs (71.1%) compared to saline-treated pigs (46.4%). Mortality rates were 2.6% (7 of 266) in the tulathromycin injectable solution-treated pigs compared to 9.0% (24 of 267) in the saline-treated controls. The efficacy of tulathromycin in the treatment of SRD associated with *Mycoplasma hyopneumoniae* was confirmed in two experimentally-induced infection model studies using *M. hyopneumoniae* strains with MIC of tulathromycin > 64 µg/ml. In each study, 36 pigs were administered saline intramuscularly (IM) at a dosage of 0.025 ml/kg body weight and 36 pigs were administered tulathromycin IM at a dosage of 2.5 mg/kg body weight. Treatments were administered ten days after the first *M. hyopneumoniae* inoculation. All pigs were weighed, euthanized and necropsied on Study Day 10. For each pig, the percent of gross pneumonic lesions by lobe was determined. The primary clinical endpoint to determine the efficacy of tulathromycin was the difference in lung lesions scores between treatment groups. The percentage of gross pneumonic lesions was significantly less (P<0.0001) for tulathromycin-treated pigs than for saline-treated pigs in both studies (8.52% vs. 23.62% and 11.31% vs. 26.42%). Treatment with tulathromycin injectable solution did not eliminate *Mycoplasma hyopneumoniae* from infected lungs. The clinical significance of this finding, as it relates to potential relapses and/or persistent subclinical infections, is unknown.

In another multi-location field study to evaluate the control of SRD (5 in United States, 1 in Canada), 226 pigs exposed to naturally occurring SRD were administered tulathromycin injectable solution. Treatment was initiated when at least 15% of the pigs in the pen expressed clinical signs associated with SRD (rectal temperature ≥ 40°C and at least moderate distress in breathing and at least moderate depression). Tulathromycin injectable solution -treated pigs had a significant (P < 0.05) higher treatment success rate (59%) compared to saline-treated pigs (41%). An animal was classified as a Treatment Success on Study Day 7, if it was alive, and had a respiration score of ≤ 1 (scale of 0 to 3 where 0 is normal), and had a rectal temperature of < 40°C. Failure to meet any one of the criteria classified the animal as a Treatment Failure.

Sheep: The efficacy of a single intramuscular dose of 2.5 mg/kg body weight of tulathromycin injectable solution in the treatment of foot rot associated with *D. nodosus* was investigated in a European multi-location controlled clinical field study, including sites in Spain, France and the United Kingdom. Treatment success was evaluated at 14 days post-treatment and was determined to have occurred when all active foot rot lesions (foul smell and exudate) present at the time of treatment were no longer active and the animal showed no evidence of lameness. Eighty-four percent of animals treated with tulathromycin injectable solution were considered a treatment success and the efficacy of tulathromycin injectable solution was found to be non-inferior when compared to another macrolide antibiotic used as the positive control.

Animal safety:

Cattle: Safety studies were conducted in feeder calves receiving a single subcutaneous dose of 25 mg tulathromycin per kg body weight, or 3 weekly treatments of 2.5, 7.5 or 12.5 mg/kg body weight. In all groups, transient indications of pain after injection were seen, including head shaking and pawing at the ground. Injection site swelling, discolouration of the subcutaneous tissues at the injection site and corresponding histopathologic changes were seen in animals at all dosage groups. These lesions showed signs of resolving over time. No other drug-related lesions were observed macroscopically or microscopically.

An exploratory study was conducted in feeder calves receiving a single subcutaneous dose of 10, 12.5 or 15 mg tulathromycin per kg body weight. Macroscopically, no lesions were observed. Microscopically, minimal to mild myocardial degeneration was seen in one of six calves administered 12.5 mg/kg body weight once and two of six calves administered 15 mg/kg body weight.

A safety study was conducted in calves 13 to 27 days of age receiving 2.5 or 7.5 mg of tulathromycin per kg body weight once subcutaneously. With the exception of minimal to mild injection site reactions, no drug-related clinical signs or other lesions were observed macroscopically or microscopically.

An injection site study conducted in feeder calves using maximum injection volumes (10 ml) demonstrated that tulathromycin injectable solution will induce transient reaction in the subcutaneous tissues.

Swine: Safety studies were conducted in pigs receiving a single intramuscular dose of 25 mg tulathromycin per kg body weight, or 3 weekly intramuscular doses of 2.5, 7.5 or 12.5 mg/kg body weight. In all groups, transient indications of pain after injection were seen, including restlessness and excessive vocalization. Tremors occurred briefly in one animal receiving 7.5 mg/kg body weight. Discolouration and edema of injection site tissues and corresponding histopathologic changes were seen in animals at all dosages and resolved over time. No other drug-related lesions were observed macroscopically or microscopically.

Sheep: The local tolerance of tulathromycin injectable solution was investigated in one study on sheep aged approximately 7 months after intramuscular injection of 2.5 mg tulathromycin/kg body weight into the neck. Macroscopic and microscopic examination of the injection sites revealed minimal irritant effects related to the procedural effect of injection.

In a margin-of-safety study, tulathromycin injectable solution was administered intramuscularly to lambs aged 6 weeks or more at doses corresponding to 0, 1, 3 or 5 times the label dose of 2.5 mg/kg body weight, on three occasions, one week apart. The injection of tulathromycin injectable solution into the neck induced immediate clinical reactions related to discomfort or pain in almost all animals. All signs were mild and resolved within less than a minute. Macroscopic and microscopic post mortem examinations revealed no abnormal findings.

Storage:

Store between 15 and 30°C. Contents should be used within 28 days after the first dose is removed.

Presentation:

Tulinovet is available in 25 ml, 50 ml, 100 ml, and 250 ml vials.

Manufactured for: V.M.D. n.v. • Hoge Mauw 900 • 2370 Arendonk • Belgium
Imported by: Modern Veterinary Therapeutics Inc.
261065 Wagon Wheel Way, Bay 3
Balzac (Rocky View County), AB T4A 0T5
Orders & product information: Call 1 888 590 9839

Revision date: 11 Jan 2023

Modern Veterinary Therapeutics

VMD