

Package Insert

English:

DIN XXXXXXXX

P^rTULISSIN^(R) 25

Tulathromycin Injection

Veterinary Use Only

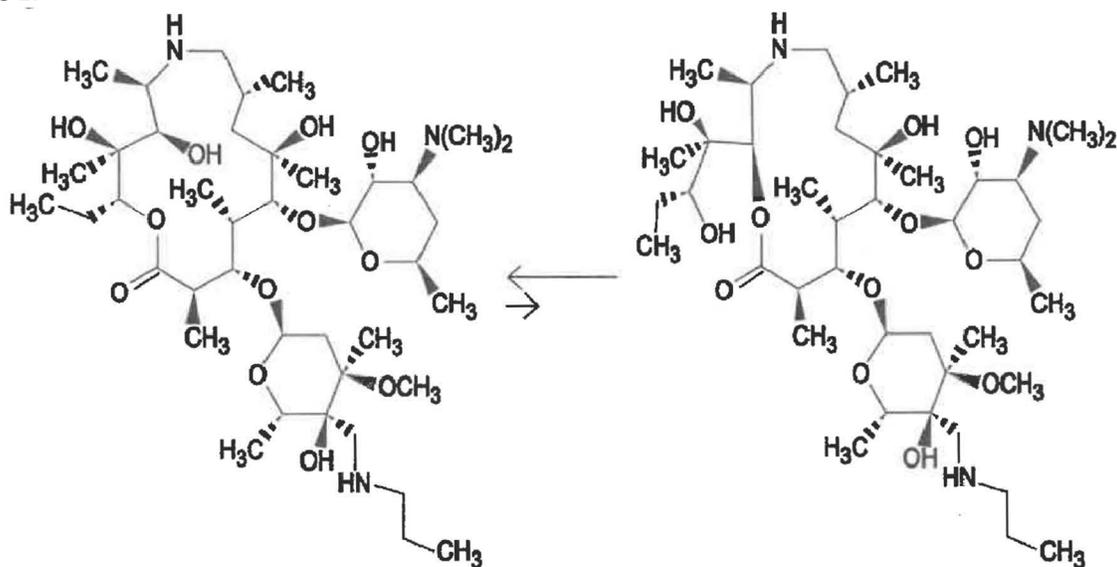
Sterile

Antibiotic

DESCRIPTION: TULISSIN 25 is a ready-to-use sterile parenteral preparation containing tulathromycin, a semi-synthetic macrolide antibiotic of the subclass triamilide. Each mL of TULISSIN 25 contains 25 mg of tulathromycin as the free base in a propylene glycol vehicle, 4.8 mg of citric acid and 5 mg of monothioglycerol.

TULISSIN 25 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 (2R,3R,6R,8R,9R, 10S,11S,12R)-11-[[2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-[[1R,2R)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one, respectively.

INDICATIONS:

TULISSIN 25 is indicated for the treatment of swine respiratory disease (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.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Inject intramuscularly in the neck, with a 18G needle, a single dose of 2.5 mg/kg body weight (1.0 mL/10 kg). Do not inject more than 4 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, **TULISSIN 25** 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 1. TULISSIN 25 Swine Dosing Guide

Animal Weight (kg BW)	Dose Volume (mL)
6	0.6
8	0.8
12	1.2
16	1.6
24	2.4
32	3.2
40	4.0

CONTRAINDICATIONS: **TULISSIN 25** is contraindicated in animals previously found to be hypersensitive to macrolide antibiotics.

CAUTIONS: The effects of **TULISSIN 25** on porcine reproductive performance, pregnancy and lactation have not been determined. Intramuscular injection in swine can cause a local tissue reaction that may result in trim loss of edible tissue at slaughter. The safety of tulathromycin has not been demonstrated in pigs less than 4 weeks of age.

WARNINGS: Treated pigs must not be slaughtered for use in food for at least 9 days after the latest treatment with this drug. To limit the development of antimicrobial resistance, **TULISSIN 25** should only be used 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, do not slaughter swine for at least 14 days after the latest treatment with this drug.

ADVERSE REACTIONS: Occasionally, transient local erythema or swelling may occur following intramuscular injection.

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Mechanism of Action: 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 macrolides¹. 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 pathogens². 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.*

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

Pharmacokinetics (PK): Following intramuscular administration to feeder pigs at a dosage of 2.5 mg/kg body weight, tulathromycin is completely and rapidly absorbed ($T_{max} \sim 0.25$ 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.

Comparative Bioavailability Summary: A single intramuscular dose of 2.5 mg tulathromycin/kg body weight (BW) of either tulathromycin 100 mg/mL or tulathromycin 25 mg/mL resulted in comparable tulathromycin concentrations in swine plasma. Summary statistics for pharmacokinetic (PK) parameters per treatment group are shown in Table 2.

Table 2. A summary of PK results (average \pm SD) per treatment (n = 32 for T01; n = 30 for T02) following the administration of tulathromycin 100 mg/mL (T01; reference) and tulathromycin 25 mg/mL (T02; test) in swine as a single IM injection of 2.5 mg tulathromycin/kg BW

PK Parameter	tulathromycin 100 mg/mL	tulathromycin 25 mg/mL
C_{max} (ng/mL)	551 \pm 148	450 \pm 121
AUC_{0-LOQ} (h•ng/mL)	8134 \pm 1318	8227 \pm 1166
AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	8664 \pm 1357	8610 \pm 1203
T_{max} (h)	0.382 \pm 0.121	0.669 \pm 0.639
$T_{1/2}$ (h)	70.1 \pm 25.2	67.7 \pm 16.0

C_{max} - maximum plasma concentration

AUC_{0-LOQ} - the area under the plasma concentration vs. time curve from time of injection to the limit of quantification of the assay

AUC_{0-inf} - the area under the plasma concentration vs. time curve from time of injection extrapolated to infinity

T_{max} - the time after initial injection to when C_{max} occurs

T_{1/2} - the plasma elimination half-life of tulathromycin

The ratio of the means between tulathromycin 100 mg/mL and tulathromycin 25 mg/mL was contained within the 90% confidence limits of 0.80 - 1.25 for AUC_{0-LOQ} and 0.70 - 1.43 for C_{max}. As a result, tulathromycin 25 mg/mL is considered pharmacologically equivalent to tulathromycin 100 mg/mL when administered to swine by IM injection at a dose rate of 2.5 mg tulathromycin/kg BW.

MICROBIOLOGY:

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 3. 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. isolates	MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ * (µg/mL)	MIC ₉₀ * (µg/mL)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	2000-2002	135	16 to 32	16	32
	2007-2008	89	4 to 32	16	16
<i>Pasteurella multocida</i>	2000-2002	55	0.5 to > 64	1	2
	2007-2008	40	≤ 0.03 to 2	1	2
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	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.

EFFICACY:

Plasma concentrations of tulathromycin administered as tulathromycin 100 mg/mL or tulathromycin 25 mg/mL were demonstrated to be pharmacologically equivalent (see Table 2). Therefore effectiveness studies conducted with tulathromycin 100 mg/mL support the effectiveness for tulathromycin 25 mg/mL.

A total of 266 pigs with naturally occurring SRD were treated with tulathromycin in a multi-location field study (5 United States, 1 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-treated pigs (71.1%) compared to saline-treated pigs (46.4%). Mortality rates were 2.6% (7 of 266) in the tulathromycin-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 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 United States, 1 Canada), 226 pigs exposed to naturally occurring SRD were administered tulathromycin. Treatment was initiated when at least 15% of the pigs in the pen expressed clinical signs associated with SRD (rectal temperature $\geq 40^{\circ}\text{C}$ and at least moderate distress in breathing and at least moderate depression). Tulathromycin-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 $< 40^{\circ}\text{C}$. Failure to meet any one of the criteria classified the animal as a Treatment Failure.

ANIMAL SAFETY:

Plasma concentrations of tulathromycin administered as tulathromycin 100 mg/mL or tulathromycin 25 mg/mL were demonstrated to be pharmacologically equivalent (see Table 2). Therefore systemic target animal safety studies conducted with tulathromycin 100 mg/mL support the systemic safety for tulathromycin 25 mg/mL.

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.

Sixteen growing pigs were injected with either saline or tulathromycin 25 mg/mL as a single injection of 4 mL. Injection site observations included two instances of erythema in the tulathromycin-treated group on Day 1 post-injection. No heat, sensitivity, firmness, necrosis, drainage, or swelling was observed at any injection sites in either treatment group. The gross and microscopic findings in the tulathromycin-treated group were consistent with inflammatory changes induced by injections and were considered to be mild or moderate with progression to macroscopic resolution by Day 28 post-injection and microscopic resolution by Day 42 post-injection.

STORAGE: Store between 15-30°C. Use within 28 days of first puncture and puncture a maximum of 30 times with an 18 G needle.

PRESENTATION: TULISSIN 25 is available in 20 mL, 50 mL, 100 mL and 250 mL vials. Not all pack sizes may be marketed.

Imported and distributed by Virbac Canada, Inc., 231 Shearson Crescent, Suite 209, Cambridge, ON, Canada, N1T 1J5. 1-800-338-3659

©2022 Virbac Corporation. All rights reserved. TULISSIN is a registered trademark of Virbac S.A.

Français :

DIN XXXXXXXX

PrTULISSIN[®] 25

Tulathromycine pour injection

Pour usage vétérinaire seulement

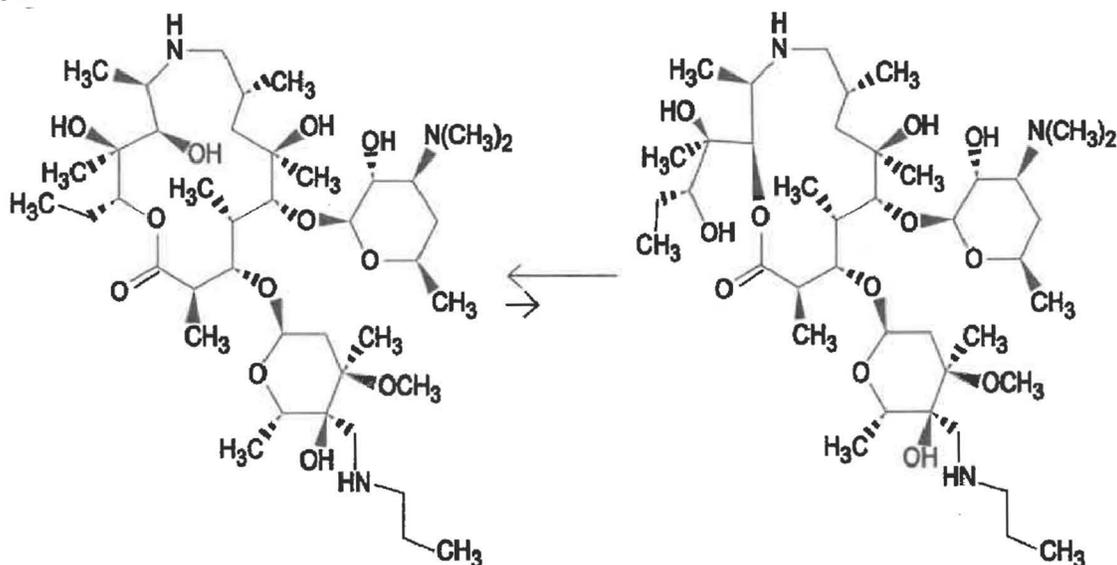
Stérile

Antibiotique

DESCRIPTION : TULISSIN 25 est une préparation parentérale stérile prête à l'emploi contenant de la tulathromycine, un antibiotique macrolide semi-synthétique de la famille des triamilides. Chaque millilitre de TULISSIN 25 contient 25 mg de tulathromycine comme base libre dans un véhicule de propylène glycol, 4,8 mg d'acide citrique et 5 mg de monothioglycérol.

TULISSIN 25 consiste en un mélange équilibré de deux formes isomères de tulathromycine dans un rapport de 9:1. Les structures des isomères sont présentées ci-dessous :

Figure 1.



Les noms 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-hexopyranosyl]oxy]-2-éthyl-3,4,10-

trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexaméthyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]-oxy]-l -oxa- 6-azacyclopentadécane-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-hexopyranosyle]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-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridécane-13-one.

INDICATIONS :

TULISSIN 25 est indiqué pour le traitement des maladies respiratoires porcines (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 les groupes de porcs où les MRP ont été diagnostiquées.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Injecter par voie intramusculaire dans le cou, avec un aiguille de calibre 18G, une dose unique de 2,5 mg/kg de poids corporel (1,0 ml/10 kg). Ne pas injecter plus de 4 ml au même site d'injection. La plupart des animaux répondront au traitement dans les trois à cinq jours. Si aucune amélioration n'est observée, le diagnostic doit être réévalué.

Remarque : Pour réduire le risque de développement d'une résistance aux antimicrobiens, **TULISSIN 25** ne devrait être utilisé pour le contrôle des MRP que seulement si on a peu de chances de maîtriser une épidémie par la mise en quarantaine et le traitement des animaux malades. Avant de décider du traitement, les médecins vétérinaires doivent tenir compte de certains facteurs, notamment de la régie générale de la ferme et de facteurs relatifs à l'épidémie.

Tableau 1. Guide de dosage **Tulissin 25** pour les porcs

Poids de l'animal (kg PC)	Volume de dosage (ml)
6	0,6
8	0,8
12	1,2
16	1,6
24	2,4
32	3,2
40	4,0

CONTRE-INDICATIONS : **TULISSIN 25** est contre-indiqué chez les animaux présentant une hypersensibilité connue aux antibiotiques macrolides.

PRÉCAUTIONS : Les effets de **TULISSIN 25** sur les performances de reproduction, la gestation et la lactation des porcs n'ont pas été déterminés. L'injection intramusculaire chez le porc peut causer une réaction locale des tissus au site d'injection susceptible d'entraîner des pertes dues au parage des tissus

comestibles lors de l'abattage. L'innocuité du TULISSIN 25 n'a pas été démontrée chez les porcs âgés de moins de quatre (4) semaines.

MISES EN GARDE : Les porcs traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 9 jours après la dernière administration de ce médicament. Pour réduire les risques de développement de la résistance aux antimicrobiens, TULISSIN 25 devrait être utilisé uniquement pour contrôler une épidémie de MRP lorsque des groupes de porcs présentent un risque élevé de développer une MRP.

Garder hors de la portée des enfants.

Remarque : Afin de réduire le parage excessif au site d'injection, ne pas abattre les porcs dans un délai d'au moins 14 jours après la dernière administration de ce médicament.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Il peut arriver occasionnellement qu'un érythème ou une œdème local transitoire survienne après une injection intramusculaire.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Mode d'action : 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 macrolides¹. 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 médicament 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 des macrolides ont tendance à exercer un effet surtout bactériostatique, même si un effet bactéricide peut être observé contre certains agents pathogènes². 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 augmentant la 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, CJ. 1997. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides. Pediatr. Infect. Dis. J.* 16:438-443.

Pharmacocinétique : Après administration intramusculaire à des porcs d'engraissement à raison de 2,5 mg/kg de poids corporel, la tulathromycine est complètement et rapidement absorbée ($T_{max} \sim 0,25$ heure), puis rapidement distribuée dans les tissus corporels, atteignant un volume de distribution supérieur à 15 L/kg. Le médicament libre est rapidement éliminé de la circulation systémique ($CL_{systémique} = 187 \text{ ml/h/kg}$). Cependant, il a une longue demi-vie d'élimination terminale (60 à 90 heures) en raison de son important volume de distribution. Bien que les concentrations pulmonaires de tulathromycine soient considérablement plus élevées que les concentrations plasmatiques, la signification clinique de ces

résultats demeure indéterminée. Il n’y a pas de différence entre les sexes quant aux paramètres pharmacocinétiques.

Synthèse des données comparatives de biodisponibilité : Les concentrations plasmatiques de tulathromycine après une injection intramusculaire de 2,5 mg/kg de poids corporel étaient comparables, peu importe si les porcs avaient reçu une solution à 100 mg/ml ou une solution à 25 mg/ml. Le tableau 2 résume les résultats des paramètres pharmacocinétiques mesurés par groupe de traitement.

Tableau 2. Résumé des résultats pharmacocinétiques (moyenne ± ET) par traitement après l’administration de la solution de tulathromycine à 100 mg/ml (produit de référence; n = 32) ou de la solution de tulathromycine à 25 mg/ml (produit à l’étude; n = 30) à des porcs à raison d’une injection intramusculaire unique de 2,5 mg de tulathromycine par kg de poids corporel.

Paramètre pharmacocinétique	tulathromycine à 100 mg/ml	tulathromycine à 25 mg/ml
C _{max} (ng/ml)	551 ± 148	450 ± 121
AUC _{0-LOQ} (h•ng/ml)	8134 ± 1318	8227 ± 1166
AUC _{0-inf} (h•ng/ml)	8664 ± 1357	8610 ± 1203
T _{max} (h)	0,382 ± 0,121	0,669 ± 0,639
T _{1/2} (h)	70,1 ± 25,2	67,7 ± 16,0

C_{max} – concentration plasmatique maximale

AUC_{0-LOQ} – l’aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps entre le moment de l’injection et celui où la limite de quantification du test (LQT) est atteinte

ASC_{0-inf} – l’aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps, extrapolée à partir du moment de l’injection jusqu’à l’infini

T_{max} – le temps écoulé après l’injection initiale jusqu’à ce que la C_{max} soit atteinte

T_{1/2} – la demi-vie d’élimination plasmatique de la tulathromycine

Le rapport des moyennes entre la tulathromycine à 100 mg/ml et la tulathromycine à 25 mg/ml était contenu dans les limites de confiance à 90 % de 0,80 – 1,25 pour l’ASC_{0-LQT} et de 0,70 – 1,43 pour la C_{max}. Par conséquent, la tulathromycine à 25 mg/ml est considérée comme étant pharmacologiquement équivalente à la tulathromycine à 100 mg/ml lorsqu’elle est administrée aux porcs par injection intramusculaire à la dose de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids corporel.

MICROBIOLOGIE :

L’activité *in vitro* de la tulathromycine a été démontrée contre des agents pathogènes bactériens et mycoplasmiens habituellement associés aux MRP, notamment *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Streptococcus suis* et *Arcanobacterium (Actinomyces) pyogenes*

Tableau 3. Les CMI de la tulathromycine ont été déterminées pour les isolats obtenus de porcs souffrant de MRP dans des études cliniques réalisées au Canada et aux É.-U. entre les années 2000 et 2002 et dans les années 2007-2008.

Organisme	Date d’isolement	Nombre d’isolats	Étendue CMI (µg/ml)	CMI ₅₀ * (µg/ml)	CMI ₉₀ * (µg/ml)
-----------	------------------	------------------	---------------------	-----------------------------	-----------------------------

<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	2000 à 2002	135	16 à 32	16	32
	2007 à 2008	89	4 à 32	16	16
<i>Pasteurella multocida</i>	2000 à 2002	55	0,5 à > 64	1	2
	2007 à 2008	40	≤ 0,03 à 2	1	2
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	2000 à 2002	30	≤ 0,063 à > 32	8	> 32
	2007 à 2008	46	< 0,125 à > 64	> 64	> 64

* La concentration minimale inhibitrice pour 50 % et 90 % des isolats.

EFFICACITÉ :

Les concentrations plasmatiques de tulathromycine administrées sous forme de tulathromycine à 100 mg/ml ou de tulathromycine à 25 mg/ml se sont révélées pharmacologiquement équivalentes (voir tableau 2 dans la rubrique PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Synthèse des données comparatives de biodisponibilité). Par conséquent, les études d'efficacité menées avec la tulathromycine à 100 mg/ml confirment l'efficacité de la tulathromycine à 25 mg/ml.

Un total de 266 porcs ayant contracté des MRP de façon naturelle a été traité avec la solution dans le cadre de six études multi-sites sur le terrain (cinq aux É.-U. et une au Canada). Les réponses au traitement ont été comparées à celles obtenues avec une solution salée (267 sujets témoins). Un porc présentant un comportement normal, une respiration normale et une température rectale ≤ 40°C au jour 7 était considéré guéri. Le pourcentage de guérison a été significativement plus élevé ($p \leq 0,05$) (71,1 %) chez les porcs traités avec la solution de tulathromycine à 100 mg/ml que chez les porcs témoins (46,4 %). Le taux de mortalité était de 2,6 % (7 de 266) chez les porcs traités avec la solution de tulathromycine à 100 mg/ml, contre 9,0 % (24 de 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 les CMI vis-à-vis de la tulathromycine étaient > 64 µg/ml. Pour chaque étude, on a administré à 36 porcs par voie intramusculaire (IM) une solution saline à la dose de 0,025 ml/kg de poids vif et à 36 autres la tulathromycine par voie IM à la dose de 2,5 mg/kg de poids vif. 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 évaluer 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 de tulathromycine à 100 mg/ml 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 multisites 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 de tulathromycine à 100 mg/ml. Le traitement a été amorcé lorsque 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 de tulathromycine à 100 mg/ml (59 %) que chez les porcs témoins (41 %). Un animal était considéré guéri au jour 7 de l'étude s'il était vivant, s'il avait un score respiratoire ≤ 1 (sur une échelle de 0 à 3, où 0 équivaut à normal) et un score d'abattement ≤ 1 (sur une échelle de 0 à 3, où 0 équivaut à

normal), et s'il avait une température rectale $\leq 40^{\circ}\text{C}$. L'impossibilité de satisfaire à l'un de tous ces critères classait l'animal comme un échec de traitement.

INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL :

Les concentrations plasmatiques de tulathromycine, administrées sous forme de tulathromycine à 100 mg/ml ou de tulathromycine à 25 mg/ml, se sont révélées pharmacologiquement équivalentes (voir tableau dans la rubrique PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Synthèse des données comparatives de biodisponibilité). Par conséquent, les études systémiques sur l'innocuité des animaux cibles menées avec la tulathromycine à 100 mg/ml confirment l'innocuité systémique de la tulathromycine à 25 mg/ml.

Des études d'innocuité ont été menées chez des porcs recevant une dose intramusculaire unique de 25 mg de tulathromycine par kilogramme de poids corporel, ou 3 traitements intramusculaires hebdomadaires de 2,5 mg, 7,5 mg ou 12,5 mg/kg de poids corporel. 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 œdème 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.

Seize porcs en croissance ont reçu une seule injection de 4 ml d'une solution saline ou d'une solution de tulathromycine à 25 mg/ml. Les réactions observées au site d'injection ont été deux cas d'érythème dans le groupe traité par la tulathromycine à 25 mg/ml le jour 1 après l'injection. On n'a pas noté de chaleur, de sensibilité, d'induration, de nécrose, d'écoulement ou d'enflure aux sites d'injection dans ni l'un ni l'autre des groupes de traitement. Les réactions microscopiques et macroscopiques observées dans le groupe traité par la solution de tulathromycine à 25 mg/ml concordent avec les changements inflammatoires causés par les injections et étaient considérées comme étant légères ou modérées. Les réactions macroscopiques se sont résorbées progressivement en l'espace de 28 jours après l'injection et les lésions microscopiques, en l'espace de 42 jours après l'injection.

ENTREPOSAGE : Entreposer à une température entre 15 °C et 30 °C. Utiliser le contenu dans les 28 jours suivant la première utilisation et percer au maximum 30 fois avec une aiguille 18 G.

PRÉSENTATION : Le **TULISSIN 25** est disponible en flacons de 20 ml, 50 ml, 100 ml et 250 ml. Il est possible que tous les formats d'emballage ne soient pas commercialisés.

Virbac AH, Inc., C.P./P.O.Box 162059, Fort Worth, Texas, États-Unis 76161

Importé et distribué par Virbac Canada, Inc., 231, Shearson Crescent, suite 209, Cambridge (ON) N1T 1J5, Canada. 1 800 338-3659

© 2022 Virbac Corporation. Tous droits réservés. TULISSIN est une marque déposée de Virbac SA.

Outer Label

English main panel

DIN XXXXXXXXX

PrTULISSIN^(R) 25
Tulathromycin Injection

Veterinary Use Only

Sterile

Antibiotic for swine

WARNINGS: Treated pigs must not be slaughtered for use in food for at least 9 days after the latest treatment with this drug. To limit the development of antimicrobial resistance, **TULISSIN 25** should only be used 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, do not slaughter swine for at least 14 days after the latest treatment with this drug.

Net: 20 mL / 50 mL / 100 mL / 250 mL

Lot:
EXP:

English side panel

Active Ingredients: Tulathromycin, 25 mg/mL

Indications:

For the treatment of swine respiratory disease (SRD) associated with *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* and *Mycoplasma hyopneumoniae* and for the control of SRD caused by *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* and *M. hyopneumoniae* in groups of pigs where SRD has been diagnosed.

Dosage and Administration: Administer in the neck with a 18-G needle, by intramuscular injection, a single dose of 2.5 mg/kg body weight. Do not inject more than 4 mL per injection site.

Storage: Store between 15 and 30°C. Use within 28 days of first puncture and puncture a maximum of 30 times with 18 G needle.

SEE PACKAGE INSERT FOR COMPLETE DIRECTIONS FOR USE.

Virbac AH, Inc., PO Box 162059, Fort Worth, Texas, United States 76161

Imported and distributed by Virbac Canada, Inc., 231 Shearson Crescent, Suite 209, Cambridge, ON, Canada, N1T 1J5. 1-800-338-3659

©2022 Virbac Corporation. All rights reserved. TULISSIN is a registered trademark of Virbac S.A

French main panel

DIN XXXXXXXXX

PrTULISSIN[®] 25
Tulathromycine pour injection

TULISSIN^(R) 25, Outer-Inner, Virbac version 24Feb2023

Pour usage vétérinaire seulement

Stérile

Antibiotique pour les porcs

MISES EN GARDE : Les porcs traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un délai d'au moins 9 jours après le dernier traitement avec ce médicament. Pour réduire le développement de la résistance aux antimicrobiens, **TULISSIN 25** ne devrait être administré que pour le contrôle d'une épidémie de MRP lorsque des groupes de porcs présentent un risque élevé de développer la maladie.

Garder hors de la portée des enfants.

Remarque : Afin de réduire le parage excessif au site d'injection, ne pas abattre les porcs dans un délai d'au moins 14 jours après le dernier traitement avec ce médicament.

Contenu net de 20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml

Lot :

Exp. :

French Side Panel

Ingrédients actifs: Tulathromycine, 25 mg/ml

Indications :

Pour le traitement des maladies respiratoires porcines (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.

Posologie et mode d'administration : Administrer une seule dose de 2,5 mg/kg de poids vif dans le cou, par injection intramusculaire, avec une aiguille de calibre 18G. Ne pas injecter plus de 4 ml au même site d'injection.

Entreposage : Entreposer à une température entre 15 °C et 30 °C. Utiliser le contenu dans les 28 jours suivant la première utilisation et percer au maximum 30 fois avec une aiguille 18 G.

VOIR LA NOTICE POUR LE MODE D'EMPLOI COMPLET.

Virbac AH, Inc., C.P. /P.O.Box 162059, Fort Worth, Texas, États-Unis 76161

Importé et distribué par Virbac Canada, Inc., 231, Shearson Crescent, Suite 209, Cambridge (Ontario) N1T 1J5
1 800 338-3659

© Virbac Corporation, 2022. Tous droits réservés. TULISSIN est une marque déposée de Virbac SA.

Inner label

DIN XXXXXXXX

P^rTULISSIN^(R) 25

Tulathromycin Injection
Tulathromycine pour injection

Veterinary Use Only
Usage vétérinaire seulement

Sterile/ Stérile

Antibiotic / Antibiotique

TULISSIN^(R) 25, Outer-Inner, Virbac version 24Feb2023

for swine
pour les porcs

Net : **20 mL / 50 mL / 100 mL / 250 mL**
Contenu net de **20 ml / 50 ml /100 ml/ 250 ml**

English

Active Ingredients: Tulathromycin, 25 mg/mL

Dosage and Administration: Administer in the neck with a 18-G needle., by intramuscular injection, a single dose of 2.5 mg/kg body weight. Do not inject more than 4 mL per injection site.

Storage: Store between 15-30°C. Use within 28 days of first puncture and puncture a maximum of 30 times with 18 G needle.

SEE PACKAGE INSERT FOR WARNINGS AND COMPLETE DIRECTIONS FOR USE.

Virbac AH, Inc., PO Box 162059, Fort Worth, Texas, United States 76161
Imported and distributed by Virbac Canada, Inc., 231 Shearson Crescent, Suite 209, Cambridge, ON, Canada, N1T1J5 1-800-338-3659

©2022 Virbac Corporation. All rights reserved. TULISSIN is a registered trademark of Virbac S.A

Lot
Exp

French

Ingrédients actifs : Tulathromycine, 25 mg/ml

Posologie et mode d'administration : Administrer une seule dose de 2,5 mg/kg de poids vif dans le cou, par injection intramusculaire, avec une aiguille de calibre 18G. Ne pas injecter plus de 4 ml au même site d'injection.

Entreposage : Entreposer à une température entre 15 °C et 30 °C. Utiliser le contenu dans les 28 jours suivant la première utilisation et percer au maximum 30 fois avec une aiguille 18 G.

VOIR LA NOTICE POUR LES MISES EN GARDE ET LE MODE D'EMPLOI COMPLET.

Virbac AH, Inc., C.P./P.O.Box 162059, Fort Worth, Texas, États-Unis 76161
Importé et distribué par Virbac Canada, Inc., 231, Shearson Crescent, Suite 209, Cambridge (Ontario) N1T 1J5
1 800 338-3659

© Virbac Corporation, 2022. Tous droits réservés. TULISSIN est une marque déposée de Virbac SA.

Lot
Exp.