

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

Wirkstoff:

Tulathromycin 100 mg

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist
Monothioglycerol	5 mg
Propylenglycol	
Citronensäure	
Salzsäure, verdünnt	
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)	
Wasser für Injektionszwecke	

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Rind, Schwein, Schaf.

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Rinder:

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen bei Rindern (BRD) im Zusammenhang mit *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis*. Das Vorliegen der Erkrankung in der Gruppe/im Bestand muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen worden sein.

Zur Therapie der infektiösen bovinen Keratokonjunktivitis (IBK) in Zusammenhang mit *Moraxella bovis*.

Schweine:

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen bei Schweinen im Zusammenhang mit *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Bordetella bronchiseptica*. Das Vorliegen der Erkrankung in der Gruppe/im Bestand muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen worden sein. Das Tierarzneimittel sollte nur angewendet werden, wenn erwartet wird, dass die Schweine innerhalb der nächsten 2-3 Tage die Erkrankung entwickeln.

Schafe:

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

3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolidantibiotika oder einen der sonstigen Bestandteile.

3.4 Besondere Warnhinweise

Zwischen Tulathromycin und anderen Makroliden wurden Kreuzresistenzen bei dem/den Zielerregern) nachgewiesen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels soll sorgfältig geprüft werden, wenn die Empfindlichkeitsprüfung Resistenzen gegenüber Tulathromycin gezeigt hat, da dies die Wirksamkeit reduzieren kann. Nicht gleichzeitig mit antimikrobiellen Mitteln mit einer ähnlichen Wirkungsweise, wie anderen Makroliden oder Lincosamiden, verabreichen.

Schaf:

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

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

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung des/der Zielerreger/s basieren. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Anwendung auf epidemiologischen Informationen und Kenntnissen zur Empfindlichkeit der Zielerreger auf Bestandesebene oder auf lokaler/regionaler Ebene beruhen.

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen, nationalen und regionalen Regelungen für den Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen.

Ein Antibiotikum mit einem geringeren Risiko der Resistenzselektion (niedrigere AMEG-Kategorie) sollte als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung verwendet werden, sofern die Empfindlichkeitsprüfung dessen Wirksamkeit nahelegt..

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

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

Tulathromycin kann bei Hautkontakt zu Sensibilisierung führen und dadurch beispielsweise Hautrötung (Erythem) und/oder Dermatitis hervorrufen. Bei versehentlichem Hautkontakt die betroffene Partie sofort mit Wasser und Seife waschen.

Nach der Anwendung Hände waschen.

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

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion nach versehentlicher Exposition (erkennbar z. B. an Juckreiz, Atembeschwerden, Nesselsucht, Schwellungen im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen) sollte eine geeignete Behandlung durchgeführt werden. Es ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Rind:

Sehr häufig (>1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Schwellung an der Injektionsstelle ¹ , Fibrose an der Injektionsstelle ¹ , Blutung an der Injektionsstelle ¹ , Ödem an der Injektionsstelle ¹ , Reaktion an der Injektionsstelle ² , Schmerz an der Injektionsstelle ³
---	--

¹ Kann bis zu etwa 30 Tage nach der Injektion bestehen bleiben.

² Reversible Veränderungen wie Stauung.

³ Vorübergehend.

Schwein:

Sehr häufig (>1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Reaktion an der Injektionsstelle ^{1,2} , Fibrose an der Injektionsstelle ¹ , Blutung an der Injektionsstelle ¹ , Ödem an der Injektionsstelle ¹
---	---

¹ Kann nach der Injektion bis zu 30 Tage bestehen bleiben.

² Reversible Veränderungen wie Stauung.

Schaf:

Sehr häufig (>1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Unbehagen ¹
---	------------------------

¹ Vorübergehend, innerhalb weniger Minuten abklingend: Kopfschütteln, Reiben an der Injektionsstelle, Zurückweichen.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt. Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Wirkungen.

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Keine bekannt.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Rind:

Subkutane Anwendung.

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

Schwein:

Intramuskuläre Anwendung.

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

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

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

Schaf:

Intramuskuläre Anwendung.

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

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

Bei Mehrfachentnahme wird die Verwendung einer Aspirationskanüle oder Impfpistole empfohlen, um ein zu häufiges Anstechen des Stopfens zu vermeiden. Der Gummistopfen kann bis zu 25 Mal sicher durchstoßen werden.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

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

Nach Verabreichung des Drei- oder Fünffachen der empfohlenen Dosis an junge Schweine mit einem ungefähren Körpergewicht von 10 kg wurden in Verbindung mit den lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle vorübergehend Schreien und Unruhe beobachtet. Erfolgte die Injektion in die Hintergliedmaße, so wurde auch Lahmheit beobachtet.

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

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Rinder (Essbare Gewebe): 22 Tage.

Schweine (Essbare Gewebe): 13 Tage.

Schafe (Essbare Gewebe): 16 Tage.

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

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

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code: QJ01FA94.

4.2 Pharmakodynamik

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

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

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

Tulathromycin ist *in vitro* auch wirksam gegenüber *Moraxella bovis*, dem bakteriellen Erreger, der vorwiegend bei infektiöser boviner Keratokonjunktivitis (IBK) beteiligt ist.

Das CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hat die MHK als klinische Grenzwerte für Tulathromycin gegen *M. haemolytica*, *P. multocida* und *H. somni* mit bovinem respiratorischem Ursprung und *P. multocida* und *B. bronchiseptica* mit porcinem respiratorischem Ursprung festgelegt als ≤ 16 mcg/ml empfindlich und ≥ 64 mcg/ml resistent. Für *A. pleuropneumoniae* mit porcinem respiratorischem Ursprung wird der Empfindlichkeitsgrenzwert auf ≤ 64 mcg/ml festgelegt. Das CLSI hat auch klinische Grenzwerte für Tulathromycin veröffentlicht, die auf einer Agargeldiffusionsmethode basieren (CLSI-Dokument VET08, 4th ed., 2018). Für *H. parasuis* sind keine klinischen Grenzwerte verfügbar. Weder EUCAST noch CLSI haben Standardmethoden für Tests auf antibakterielle Wirkstoffe gegen veterinärmedizinisch relevante Mykoplasma-Arten entwickelt, daher wurden hier keine Interpretationskriterien definiert.

Eine Resistenz gegenüber Makroliden kann sich durch Mutation der Gene, die die ribosomale RNA (rRNA) oder einige ribosomale Proteine kodieren, entwickeln. Die enzymatische Modifikation (Methylierung) der 23S rRNA führt allgemein zur Kreuzresistenz mit Lincosamiden und der Gruppe der B Streptogramine (MLS_B-Resistenz). Des Weiteren entwickelt sich eine Resistenz durch enzymatische Inaktivierung oder durch Makrolid-Efflux. MLS_B-Resistenz kann natürlich oder erworben sein. Die Resistenz kann chromosomal determiniert oder auf Plasmiden lokalisiert sein und über Transposons, Plasmiden, integrativen und konjugativen Elementen assoziiert ist. Zusätzlich wird die genomische Plastizität von *Mycoplasma* durch horizontalen Transfer oder große chromosomale Fragmente gesteigert.

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

4.3 Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin beim Rind nach einmaliger subkutaner Verabreichung von 2,5 mg/kg Körpergewicht ist charakterisiert durch eine rasche und umfassende Resorption, gefolgt von einer sehr hohen Verteilung und einer langsamen Ausscheidung. Die maximale Konzentration (C_{max}) im Plasma wird ungefähr 30 Minuten (T_{max}) nach Verabreichung erreicht und beträgt etwa 0,5 mcg/ml. Im Lungenhomogenat wurden beträchtlich höhere Tulathromycin-Konzentrationen als im Plasma nachgewiesen. Es gibt überzeugende Beweise, dass Tulathromycin in Neutrophilen und alveolaren Makrophagen akkumuliert, jedoch ist die *in vivo* Konzentration von Tulathromycin am Infektionsort in der Lunge unbekannt. Nach Erreichen der Spitzenkonzentrationen folgt ein langsamer Abfall der systemischen Verfügbarkeit. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) im Plasma beträgt 90 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist mit 40% gering. Das Verteilungsvolumen (V_{ss}), ermittelt nach intravenöser Verabreichung, beträgt 11 Liter/kg. Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Verabreichung von Tulathromycin beim Rind beträgt etwa 90%.

Beim Schwein ist das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin nach einmaliger intramuskulärer Verabreichung von 2,5 mg/kg Körpergewicht charakterisiert durch eine rasche umfassende Resorption, gefolgt von einer hohen Verteilung und einer langsamen Ausscheidung. Die maximale Konzentration (C_{max}) im Plasma wird ungefähr 30 Minuten (T_{max}) nach Verabreichung erreicht und beträgt etwa 0,6 mcg/ml.

Im Lungenhomogenat wurden beträchtlich höhere Tulathromycin-Konzentrationen als im Plasma nachgewiesen. Es gibt überzeugende Beweise, dass Tulathromycin in Neutrophilen und alveolaren Makrophagen akkumuliert, jedoch ist die *in vivo* Konzentration von Tulathromycin am Infektionsort in der Lunge unbekannt. Nach Erreichen der Spitzenkonzentrationen folgt ein langsamer Abfall der systemischen Verfügbarkeit. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) im Plasma beträgt ungefähr 91 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist mit etwa 40% gering. Das Verteilungsvolumen (V_{ss}), ermittelt nach intravenöser Verabreichung, beträgt 13,2 l/kg. Die Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Applikation von Tulathromycin beim Schwein beträgt etwa 88%.

Bei Schafen wurde nach einer einmaligen intramuskulären Dosis von 2,5 mg/kg Körpergewicht eine maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 1,19 mcg/ml ca. 15 Minuten (T_{max}) nach Verabreichung erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug 69,7 Stunden und die Plasmaproteinbindung ca. 60–75%. Nach intravenöser Verabreichung im steady state (V_{ss}) betrug das Verteilungsvolumen 31,7 l/kg. Die Bioverfügbarkeit von Tulathromycin nach intramuskulärer Verabreichung bei Schafen betrug 100%.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage.

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Typ I, durchsichtige Durchstechflasche aus Glas mit einem mit Fluorpolymer beschichteten Stopfen aus Chlorobutyl und einer Aluminiumversiegelung.

Packungsgrößen:

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 50 ml.

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 100 ml.

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 250 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

5.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Dechra Regulatory B.V.

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/20/263/001-003

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 03/12/2020

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

MM/JJJJ

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).