

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

Sonstiger Bestandteil:

Monothioglycerol 5 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Rind, Schwein, Schaf.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Rinder:

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen bei Rindern (BRD), im Zusammenhang mit gegenüber Tulathromycin empfindlichen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis*. Vor Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung innerhalb der Herde nachgewiesen sein.

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

Schweine:

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen bei Schweinen im Zusammenhang mit gegenüber Tulathromycin empfindlichen *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Bordetella bronchiseptica*. Vor Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung innerhalb der Herde nachgewiesen sein. Das Tierarzneimittel sollte nur angewendet werden, wenn erwartet wird, dass die Schweine innerhalb der nächsten zwei bis drei 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

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

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 gegeben werden.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels soll unter Berücksichtigung einer Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten pathogenen Keime erfolgen. Sofern dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regional, auf Betriebsebene vorliegenden) epidemiologischen Informationen über die Empfindlichkeit der Zielbakterien basieren. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen nationalen und regionalen Richtlinien für den Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen.. Eine von den Anweisungen in der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegenüber Tulathromycin resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit von Behandlungen mit anderen Makroliden, Lincosamiden und Gruppe B-Streptograminen aufgrund potenzieller Kreuzresistenzen vermindern. Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte unverzüglich mit einer entsprechenden Behandlung begonnen werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Tulathromycin reizt die Augen. 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 Gebrauch 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. Suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf und zeigen Sie dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

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

Pathomorphologische Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich reversibler Veränderungen wie Blutstauung, Ödem, Fibrose und Blutung) sind bei Rindern und Schweinen sehr häufig bis zu 30 Tage

nach der Injektion nachweisbar.

Bei Schafen sind vorübergehende Anzeichen von Unwohlsein (Kopfschütteln, Reiben an der Injektionsstelle, Zurückweichen) nach intramuskulärer Injektion sehr häufig. Diese Symptome geben sich jedoch innerhalb weniger Minuten.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).
-

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Studien bei Labortieren (Ratten und Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene, fötotoxische oder maternotoxische Effekte ergeben. Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation wurde nicht geprüft. Die Anwendung sollte daher nur nach einer Nutzen/Risiko- Abschätzung durch den zuständigen Tierarzt erfolgen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Keine bekannt.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Rind:

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen subkutanen Injektion in einer Dosis von 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht, (entsprechend 1 ml pro 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 je 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.

Für eine korrekte Dosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden. Bei Mehrfachentnahme wird die Verwendung einer Aspirationskanüle oder Multi-Injektionspistole empfohlen, um ein zu häufiges Anstechen des Stopfens zu vermeiden. Der Gummistopfen kann bis zu 50 mal sicher durchstochen werden.

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

Beim Rind wurden nach Verabreichung des Drei-, Fünf- und Zehnfachen der empfohlenen Dosis in Verbindung mit den lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle vorübergehend Unruhe, Kopfschütteln, Stampfen mit den Gliedmaßen und kurzzeitige Verminderung der Futteraufnahme beobachtet.

Geringfügige myokardiale Degenerationen wurden bei Rindern beobachtet, die das Fünf – Sechsfache der empfohlenen Dosierung erhielten.

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

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

4.11 Wartezeit(en)

Rind (Essbare Gewebe): 22 Tage.

Schwein (Essbare Gewebe): 13 Tage.

Schaf (Essbare Gewebe): 16 Tage.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Wirkstoffgruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide.

ATC Vet Code: QJ01FA94.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tulathromycin ist ein halbsynthetisches Makrolidantibiotikum, das aus einem Fermentationsprodukt synthetisiert wird. Es unterscheidet sich von vielen anderen Makroliden durch seine lang anhaltende 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 bakterielle Erreger, 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*, der bakterielle 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 respiratorischen Ursprung und *P. multocida* und *B. bronchiseptica* mit porcinem respiratorischen Ursprung festgelegt als $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ empfindlich und $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistent. Für *A. pleuropneumoniae* mit porcinem respiratorischen Ursprung wird der Empfindlichkeitsgrenzwert auf $\leq 64 \mu\text{g/ml}$ festgelegt. Das CLSI hat auch klinische Grenzwerte für Tulathromycin veröffentlicht, die auf einer Agardiffusionsmethode 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.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin beim Rind nach einmaliger subkutaner Verabreichung von 2,5 mg/kg Körpergewicht ist charakterisiert durch eine rasche und umfassende Resorption, gefolgt von einer sehr 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 $0,5 \mu\text{g/mL}$. 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 $0,6 \mu\text{g/mL}$.

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 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 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%.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Monothioglycerol
Propylenglycol
Citronensäure
Salzsäure, verdünnt
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/ Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 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.

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

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25

5531 AE Bladel
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/20/263/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 03/12/2020

10. STAND DER INFORMATION

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/>.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend