

Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben

GEBRAUCHSINFORMATION

Tulaxa 25 mg/ml Injektionslösung für Schweine

GEBRAUCHSINFORMATION:

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

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber und Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:

Bimeda Animal Health Limited
Unit 2/3/4 Airton Close
Tallaght
Dublin 24
IRLAND

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Macrosyn 100 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schweine und Schafe.
Tulathromycin.

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Tulathromycin	100 mg/ml
Monothioglycerol	5 mg/ml

Klare farblose bis leicht gelbliche Injektionslösung.

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

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 einer metaphylaktischen Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung innerhalb der Herde nachgewiesen sein.

Zur Therapie der infektiösen Keratokonjunktivitis (IBK) bei Rindern, im Zusammenhang mit gegenüber Tulathromycin empfindlichen *Moraxella bovis*.

Schweine

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen bei Schweinen (SRD), im Zusammenhang mit gegenüber Tulathromycin empfindlichen *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Bordetella bronchiseptica*. Vor einer metaphylaktischen 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 2 – 3 Tage die Erkrankung entwickeln.

Schafe

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

5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Makrolidantibiotika oder einem der Hilfsstoffe.

Nicht zusammen mit anderen Makroliden oder Lincosamiden anwenden.

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.

6. NEBENWIRKUNGEN

Die subkutane Anwendung des Tierarzneimittels bei Rindern verursacht sehr häufig vorübergehende Schmerzreaktionen und Schwellungen an der Injektionsstelle, die bis zu 30 Tage bestehen können. Bei Schweinen und Schafen wurden nach intramuskulärer Anwendung keine derartigen Reaktionen beobachtet. Pathomorphologische Veränderungen an der Injektionsstelle (einschließlich reversibler Veränderungen wie Blutstauung, Ödem, Fibrose und Blutung) sind bei Rind und Schwein sehr häufig bis zu etwa 30 Tage nach der Injektion nachweisbar.

Bei Schafen sind vorübergehende Anzeichen von Unwohlsein (Kopfschütteln, Reiben 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).

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit. Alternativ können Berichte über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen über das nationale Meldesystem erfolgen.

7. ZIELTIERARTEN

Rind, Schwein und Schaf.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Rinder (Behandlung und Metaphylaxe)

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

Eine einmalige subkutane Injektion. Zur Behandlung von Rindern über 300 kg Körpergewicht ist die Dosis so aufzuteilen, dass nicht mehr als 7,5 ml an einer Injektionsstelle verabreicht werden.

Schweine

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

Eine einmalige intramuskuläre Injektion in den Nacken. Zur Behandlung von Schweinen über 80 kg Körpergewicht ist die Dosis so aufzuteilen, dass nicht mehr als 2 ml an einer Injektionsstelle verabreicht werden.

Schafe

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

Eine einmalige intramuskuläre Injektion in den Nacken.

Die 20 mm-Kappen können gefahrlos bis zu 30 Mal durchstochen werden und die 30-mm-Kappen bis zu 50 Mal.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Bei Atemwegserkrankungen wird empfohlen, die Tiere in einem frühen Stadium der Erkrankung zu behandeln und das Ansprechen auf die Behandlung 48 Stunden nach der Injektion zu überprüfen. Sollten die klinischen Anzeichen der Atemwegserkrankung weiter bestehen, sich verschlimmern oder sollten Rückfälle auftreten, so ist ein Therapiewechsel auf ein anderes Antibiotikum bis zur Heilung vorzunehmen.

Für eine korrekte Dosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden. Bei Mehrdosenbehältnissen wird die Verwendung einer Aspirationsnadel oder Mehrdosenspritze empfohlen, um ein zu häufiges Anstechen des Stopfens zu vermeiden.

10. WARTEZEIT(EN)

Essbare Gewebe:

Rinder: 22 Tage.

Schweine: 13 Tage.

Schafe: 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.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nach „Verw. bis“ nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Warnhinweise für Schafe:

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

Eine antibiotische Behandlung der gutartigen Moderhinke wird nicht als angemessen betrachtet. Tulathromycin zeigte eine begrenzte Wirksamkeit bei Schafen mit schweren klinischen Symptomen oder chronischer Moderhinke und sollte daher nur im frühen Stadium der Moderhinke gegeben werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Die Anwendung des Tierarzneimittels soll unter Berücksichtigung einer Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten Bakterien erfolgen. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die offiziellen nationalen und regionalen Richtlinien für den Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen. Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte unverzüglich eine geeignete Behandlung durchgeführt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Das Tierarzneimittel reizt die Augen. Bei versehentlichem Augenkontakt die Augen sofort mit reichlich Wasser spülen.

Das Tierarzneimittel kann bei Hautkontakt zur Überempfindlichkeit führen. Bei versehentlichem Verschütten auf die Haut die betroffene Hautstelle sofort mit Wasser und Seife reinigen.

Nach Gebrauch Hände waschen.

Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Makrolid-Antibiotika sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel meiden.

Trächtigkeit und Laktation:

Studien bei Labortieren (Ratten, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Effekte ergeben. Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation wurde nicht untersucht. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Kreuzresistenz mit anderen Makroliden kommt vor. Nicht gleichzeitig mit Antibiotika anwenden, die einen vergleichbaren Wirkmechanismus haben, wie z. B. andere Makrolide oder Lincosamide.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel):

Bei Rindern wurden nach Anwendung 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 eine kurzzeitige Verminderung der Futteraufnahme beobachtet. Geringfügige myokardiale Degenerationen wurden bei Rindern beobachtet, die das Fünf- bis Sechsfache der empfohlenen Dosis erhielten.

Nach Verabreichung des Drei- oder Fünffachen der empfohlenen Dosis an junge Schweine mit einem Körpergewicht von etwa 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 der Injektionsstelle, Hinlegen und Aufstehen sowie Meckern.

Inkompatibilitäten:

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

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

15. WEITERE ANGABEN

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

Makrolide sind bakteriostatisch wirksame Antibiotika, die die Biosynthese essentieller Proteine durch ihre selektive Bindung an die ribosomale RNA von Bakterien hemmen. Sie entfalten ihre Wirkung durch Stimulation der Dissoziation der Peptidyl-tRNA an den Ribosomen während des Translokationsprozesses.

Tulathromycin ist *in vitro* wirksam gegen *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 bzw. Schwein beteiligt sind. Bei einigen Isolaten von *Histophilus somni* und *Actinobacillus pleuropneumoniae* wurden erhöhte Werte minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) nachgewiesen. Beim Schaf wurde *in-vitro*-Aktivität gegen *Dichelobacter nodosus (vir)*, den bakteriellen Erreger, welcher am häufigsten mit der infektiösen Pododermatitis (Moderhinke) im Zusammenhang steht, nachgewiesen.

Tulathromycin ist *in vitro* auch wirksam gegen *Moraxella bovis*, den bakteriellen Erreger, der am häufigsten bei infektiöser Keratokonjunktivitis (IBK) bei Rindern beteiligt ist.

Eine Resistenz gegenüber Makroliden kann sich durch Mutation der Gene, die für die ribosomale RNA (rRNA) oder einige andere ribosomale Eiweiße kodieren, entwickeln. Die enzymatische

Modifikation (Methylierung) der 23S rRNA Zielstelle führt allgemein zur Kreuzresistenz mit Lincosamiden und B Streptogramine (MLS_B-Resistenz). Des Weiteren entwickelt sich eine Resistenz durch enzymatische Inaktivierung oder Makrolidausstrom aus der Bakterienzelle. Eine MLS_B-Resistenz kann natürlich oder erworben sein. Die Resistenz kann chromosomal determiniert oder auf Plasmiden lokalisiert sein und über Transposons oder Plasmide übertragen werden.

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) und die Clearance von apoptotischen Zellen durch Makrophagen. Es senkt die Produktion der pro-inflammatorischen Mediatoren Leukotrien B₄ und CXCL-8 und induziert die Produktion des antiinflammatorischen und auflösungsfördernden Lipids Lipoxin A₄.

Das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin beim Rind nach einmaliger subkutaner Verabreichung von 2,5 mg/kg Körpergewicht ist charakterisiert durch eine rasche und umfassende Resorption gefolgt von einer sehr guten Verteilung und einer langsamen Ausscheidung. Die maximale Konzentration (C_{max}) im Plasma wird ungefähr 30 Minuten (T_{max}) nach der Verabreichung erreicht und beträgt etwa 0,5 µg/ml. Im Lungenhomogenat wurden beträchtlich höhere Tulathromycin-Konzentrationen als im Plasma nachgewiesen. Es gibt überzeugende Belege, 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 Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Plasma beträgt 90 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist mit 40 % gering. Das Verteilungsvolumen (V_{ss}), ermittelt nach intravenöser Verabreichung beträgt 11 l/kg. Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Verabreichung von Tulathromycin beim Rind beträgt etwa 90 %.

Beim Schwein ist das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin nach einmaliger intramuskulärer Anwendung von 2,5 mg/kg Körpergewicht charakterisiert durch eine rasche und umfangreiche Resorption, gefolgt von einer sehr guten Verteilung und einer langsamen Ausscheidung. Die maximale Konzentration (C_{max}) im Plasma wird ungefähr 30 Minuten (T_{max}) nach Verabreichung erreicht und beträgt ungefähr 0,6 µg/ml. Im Lungenhomogenat wurden beträchtlich höhere Tulathromycin-Konzentrationen als im Plasma nachgewiesen. Es gibt überzeugende Belege, 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 Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Plasma beträgt ungefähr 91 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist mit 40 % gering. Das Verteilungsvolumen (V_{ss}), ermittelt nach intravenöser Verabreichung beträgt 13,2 l/kg. Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Anwendung 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 µg/ml, ca. 15 Minuten (T_{max}) nach der Verabreichung erreicht wurde. Die Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug 69,7 Stunden und die Plasmaproteinbindung betrug ca. 60-75 %. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) nach intravenöser Dosierung betrug 31,7 l/kg. Die Bioverfügbarkeit von Tulathromycin nach intramuskulärer Anwendung bei Schafen betrug 100 %.

Packungsgrößen: 50 ml, 100 mL, 250 mL und 500 mL.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Die 500 ml-Durchstechflaschen dürfen nicht für Schweine und Schafe verwendet werden.

Falls weitere Informationen über das Tierarzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung.