

Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels
(Summary of Product Characteristics)**1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:**

Tulaxa 25 mg/ml Injektionslösung für Schweine

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

1 ml Injektionslösung enthält

Wirkstoff(e):

Tulathromycin 25 mg

Sonstige(r) Bestandteil(e):

Monothioglycerol 5 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform:

Injektionslösung.

Klare, farblose bis hellgelbe oder hellbraune Lösung.

4. Klinische Angaben:**4.1 Zieltierart(en):**

Schwein

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):

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 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.

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.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf einer Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten Bakterien basieren. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regionalen, betrieblichen) epidemiologischen Informationen über die Anfälligkeit der Zielbakterien basieren. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sollten offizielle, nationale und regionale antimikrobielle Richtlinien berücksichtigt werden. Eine von den Anweisungen in der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Tulathromycin resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit einer Behandlung mit anderen Makroliden, Lincosamiden und Gruppe B – Streptograminen infolge potenzieller Kreuzresistenzen vermindern.

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte unverzüglich eine geeignete Behandlung durchgeführt 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. Bei versehentlichem Hautkontakt, die betroffene Hautpartie sofort mit Seife und Wasser gut reinigen.

Dieses Produkt kann Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergie) verursachen. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Tulathromycin sollten den Kontakt mit dem Produkt vermeiden.

Nach Anwendung Hände waschen.

Im Falle einer versehentlichen Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt aufzusuchen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

Pathomorphologische Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich reversibler Veränderungen wie Blutstauung, Ödem, Fibrose und Blutung) sind anwesend bis zu 30 Tage nach der Injektion nachweisbar.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

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

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Keine bekannt.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Zur einmaligen intramuskulären Injektion in einer Dosis von 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml/10 kg Körpergewicht) in den Nacken.

Zur Behandlung von Schweinen über 40 kg Körpergewicht soll die Dosis so geteilt werden, dass nicht mehr als 4 ml an einer Injektionsstelle verabreicht werden.

Für jedwede Atemwegserkrankung wird empfohlen, die Tiere im 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 weiterhin 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. Der Stopfen kann bis zu 20mal sicher punktiert werden. Für die Mehrfachinjektion von Durchstechflaschen wird eine Aspirationsnadel oder eine Mehrfachdosis-Spritze empfohlen, um ein übermäßiges Durchstechen des Stopfens zu vermeiden.

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

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 Hintergliedmaßen, so wurde auch Lahmheit beobachtet.

4.11 Wartezeit(en):

Essbare Gewebe: 13 Tage.

5. Pharmakologische Eigenschaften:

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide.
ATCvet-Code: QJ01FA94.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Tulathromycin ist ein halbsynthetisches Makrolidantibiotikum, das aus einem Fermentationsprodukt synthetisiert wird. Es unterscheidet sich von anderen Makroliden durch seine lang anhaltende Wirkung, die zum Teil auf seine drei Aminogruppen zurückgeführt wird; darum wird diese Wirkstoffklasse auch als „Triamilid“ bezeichnet.

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

Tulathromycin ist *in vitro* wirksam gegenüber *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Bordetella bronchiseptica*, also bakterielle Erreger, die vorwiegend bei Atemwegserkrankungen bei Schweinen beteiligt sind. Bei einigen Isolaten von *Actinobacillus pleuropneumoniae* wurden erhöhte Werte Minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) nachgewiesen.

Das CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hat die MHK als klinische Grenzwerte für Tulathromycin gegen *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 $\leq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$ festgelegt. Das CLSI hat auch klinische Grenzwerte für Tulathromycin veröffentlicht, die auf einer Agargelddiffusionsmethode 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 andere ribosomale Eiweiße kodieren, entwickeln. Die enzymatische Modifikation (Methylierung) der 23S rRNA Zielseite führt im Allgemeinen zur Kreuzresistenz mit Lincosamiden und der Gruppe der B Streptogramine (MLS_B-Resistenz). Des Weiteren entwickelt sich eine Resistenz durch die enzymatische Inaktivierung oder durch Makrolidausstrom aus der Bakterienzelle. MLS_B-Resistenz kann natürlich oder erworben sein. Die Resistenz kann Chromosomen- oder Plasmid-kodiert sein und übertragen werden, wenn sie mit Transposonen, 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 anti-inflammatorische Wirkungen. In polymorphkernigen Zellen (PMN; Neutrophile) von 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 entzündungshemmenden und auflösungsfördernden Lipids Lipoxin A4.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Bei Schweinen ist das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin nach einmaliger intramuskulärer Verabreichung einer Dosis von 2,5 mg/kg Körpergewicht charakterisiert durch eine rasche, 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 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 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 Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt ungefähr 91 Stunden im Plasma. 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%.

6. Pharmazeutische Angaben:**6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:**

Propylenglycol
Monothioglycerol
Citronensäure
Salzsäure
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 bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Im Originalbehältnis aufbewahren.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses:

Die Faltschachtel enthält eine Klarglas Durchstechflaschen Typ I von 50 ml, 100 ml oder 250 ml mit einem Chlorobutyl/-Butyl-Film Typ I beschichtetem Gummistopfen und einer Aluminiumkappe mit einer Kunststoff-Aufreißflasche.

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 örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. Zulassungsinhaber:

KRKA, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

8. Zulassungsnummer:

BE-V573022

9. Datum der Erteilung der Erstzulassung / Verlängerung der Zulassung:

Datum der Erstzulassung: 23/10/2020

10. Stand der Information:

12/05/2022

11. Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung:

Nicht zutreffend.

12. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig