

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

ZUPREVO 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält:

Wirkstoff:

Tildipirosin 40 mg

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

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Schwein

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen beim Schwein (SRD) in Verbindung mit Tildipirosin-empfindlichen *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* und *Haemophilus parasuis*.

Vor einer metaphylaktischen Anwendung sollte die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

4.3 Gegenanzeigen

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

Nicht intravenös verabreichen.

Nicht gleichzeitig mit anderen Makroliden oder Lincosamiden anwenden (siehe Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise

Nach den Prinzipien des verantwortungsvollen Einsatzes ist eine metaphylaktische Anwendung von Zuprevo nur bei schweren Ausbrüchen von SRD, die durch die angegebenen Pathogene verursacht sind, angezeigt. Metaphylaxe bedeutet, dass klinisch gesunden Tieren mit engem Kontakt zu erkrankten Tieren das Tierarzneimittel gleichzeitig mit der therapeutischen Behandlung der klinisch erkrankten Tiere verabreicht wird, um das Risiko der Ausbildung klinischer Symptome zu verringern.

Die Wirksamkeit der metaphylaktischen Anwendung von Zuprevo wurde in einer Placebo-kontrollierten, multi-zentrischen Feldstudie gezeigt, nachdem ein Ausbruch der klinischen Erkrankung bestätigt war (d.h. Tiere in mindestens 30 % der Buchten in einem Stall mit gemeinsamer Luftversorgung zeigten klinische Anzeichen von SRD, davon mindestens 10 % der Tiere pro Buchte innerhalb eines Tages oder 20 % innerhalb von 2 Tagen oder 30 % innerhalb von 3 Tagen). Nach der

metaphylaktischen Anwendung entwickelten ca. 86 % der gesunden Tiere keine klinischen Erkrankungssymptome (verglichen mit ca. 65 % in der unbehandelten Kontrollgruppe).

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Wenn möglich, sollte die Anwendung des Tierarzneimittels nur unter Berücksichtigung einer Sensitivitätsprüfung erfolgen.

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen und örtlichen Regelungen über den Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen.

Nur intramuskulär verabreichen. Die Wahl einer geeigneten Injektionsstelle sowie einer geeigneten Nadelgröße und -länge (der Größe und dem Gewicht des Tieres entsprechend) gemäß der „Guten veterinärmedizinischen Praxis“ sollte mit besonderer Sorgfalt erfolgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Besondere Vorsicht ist geboten, um eine versehentliche Selbstinjektion zu vermeiden, da toxikologische Untersuchungen bei Labortieren kardiovaskuläre Effekte nach intramuskulärer Verabreichung von Tildipirosin zeigten. Bei versehentlicher Selbstinjektion ist sofort ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Nicht mit Pressluft- oder Batterie-betriebenen Automatik-Applikatoren, die keinen zusätzlichen Auslöseschutz besitzen, anwenden.

Tildipirosin kann bei Hautkontakt zur Überempfindlichkeit führen. Bei versehentlichem Kontakt mit der Haut die betroffenen Stellen sofort mit Seife und Wasser waschen. Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen diese sofort mit klarem Wasser ausspülen.

Nach der Anwendung Hände waschen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In sehr seltenen Fällen können individuelle Schockreaktionen mit möglicherweise tödlichem Ausgang auftreten.

In sehr seltenen Fällen wurde eine vorübergehende Lethargie bei Ferkeln beobachtet.

In Studien zur Zieltierverträglichkeit verursachte die Verabreichung des maximal empfohlenen Injektionsvolumens (5 ml) sehr häufig leichte Schwellungen an der Injektionsstelle, die bei Berührung nicht schmerzhaft waren. Die Schwellungen hielten bis zu 3 Tage an.

Pathomorphologische Reaktionen an der Injektionsstelle klangen innerhalb von 21 Tagen vollständig ab.

Während der klinischen Studien wurden Schmerzreaktionen bei der Injektion und Schwellungen an der Injektionsstelle bei den behandelten Schweinen häufig beobachtet. Diese Schwellungen klangen innerhalb von 1 bis 6 Tagen ab.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen während der Behandlung)
- 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

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt. Jedoch ergaben sich in den durchgeführten Laboruntersuchungen keinerlei Hinweise auf selektive Effekte auf Entwicklung oder Reproduktion.
Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Kreuzresistenz mit anderen Makroliden kommt vor. Deshalb sollte das Tierarzneimittel nicht gleichzeitig mit Antibiotika verabreicht werden, die einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus haben wie z.B. andere Makrolide oder Lincosamide.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Einmalige Verabreichung von 4 mg Tildipirosin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml/10 kg Körpergewicht).

Das Injektionsvolumen an einer Injektionsstelle sollte 5 ml nicht überschreiten.

Die empfohlene Injektionsstelle ist der Bereich direkt hinter dem Ohr am höchsten Punkt des Ohrgrundes am Übergang von der unbehaarten zur behaarten Haut.
Die Injektion sollte in horizontaler Richtung und in einem 90°-Winkel zur Körperachse erfolgen.

Empfohlene Nadellängen und –durchmesser für die unterschiedlichen Produktionsstufen

	Nadellänge (cm)	Nadeldurchmesser (mm)
Ferkel, neugeboren	1,0	1,2
Ferkel, 3-4 Wochen	1,5 – 2,0	1,4
Aufzucht	2,0 – 2,5	1,5
Aufzucht bis Mast	3,5	1,6
Mast/Sauen/Eber	4,0	2,0

Der Gummistopfen der Flasche kann ohne Beeinträchtigung bis zu 20mal durchstochen werden. Andernfalls wird die Verwendung eines Mehrdosenspritzsystems empfohlen.

Für eine korrekte Dosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden.

Es wird empfohlen, Tiere im frühen Stadium der Erkrankung zu behandeln und das Ansprechen auf die Behandlung 48 Stunden nach der Injektion zu beurteilen. Sofern klinische Symptome der respiratorischen Erkrankung anhalten oder sich verstärken, oder wenn es zu einem Rückfall kommt, sollte auf ein anderes Antibiotikum gewechselt werden und die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis die klinischen Symptome abgeklungen sind.

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

Bei Ferkeln führte die intramuskuläre Verabreichung von Tildipirosin (zu 3 Zeitpunkten im Abstand von 4 Tagen) in Dosierungen von 8, 12 und 20 mg/kg Körpergewicht (KGW) (2-, 3- bzw. 5-faches der empfohlenen klinischen Dosis) zu einem vorübergehend gedämpften Verhalten bei je einem Ferkel in der 8- und 12-mg/kg KGW-Dosisgruppe sowie bei 2 Ferkeln in der 20-mg/kg KGW-Dosisgruppe nach der ersten oder zweiten Injektion.

Muskelzittern an den Hinterläufen wurde nach der ersten Injektion bei je einem Ferkel in der 12- und 20-mg/kg KGW-Dosisgruppe beobachtet. Bei 20 mg/kg Körpergewicht zeigte sich bei einem von 8 Tieren nach der ersten Injektion ein vorübergehendes Zittern über den ganzen Körper, so dass sich das

Tier nicht mehr auf den Beinen halten konnte. Nach der dritten Injektion zeigte das Tier vorübergehend einen unsicheren Gang. Ein anderes Tier entwickelte nach der ersten Injektion behandlungsbedingte Schocksymptome und wurde aus Gründen des Tierschutzes eingeschläfert. Bei Dosierungen ab 25 mg/kg Körpergewicht traten Todesfälle auf.

4.11 Wartezeit

Essbare Gewebe: 9 Tage.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung. Makrolide.
ATCvet-Code: QJ01FA96.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tildipirosin ist ein 16-gliedriges halbsynthetisches Makrolidantibiotikum. Drei Aminogruppen am makrozyklischen Laktoring verleihen dem Molekül tribasische Eigenschaften. Das Tierarzneimittel besitzt eine lang anhaltende Wirkung, die exakte klinische Wirkdauer nach einer einmaligen Injektion ist jedoch nicht bekannt.

Makrolide sind im Allgemeinen bakteriostatisch wirksame Antibiotika, können auf einige Erreger aber auch bakterizid wirken. Sie hemmen die essentielle Proteinbiosynthese durch selektive Bindung an die ribosomale Bakterien-RNA und verhindern dadurch die Verlängerung der Peptidkette. Die Wirkung ist im Allgemeinen zeitabhängig.

Das antimikrobielle Spektrum von Tildipirosin umfasst:

Actinobacillus pleuropneumoniae, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* und *Haemophilus parasuis*, die am häufigsten mit Atemwegserkrankungen assoziierten bakteriellen Erreger beim Schwein (SRD).

In vitro wirkt Tildipirosin gegen *Pasteurella multocida* und *B. bronchiseptica* bakteriostatisch sowie bakterizid gegen *A. pleuropneumoniae* und *H. parasuis*.

Minimale Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) für die Zielerreger (Wild-Typ-Verteilung) sind in nachfolgender Tabelle dargestellt:

Spezies	Bereich (µg/ml)	MHK ₅₀ (µg/ml)	MHK ₉₀ (µg/ml)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (n=50)	2-16	2	4
<i>Bordetella bronchiseptica</i> (n=50)	0,5-8	2	2
<i>Pasteurella multocida</i> (n=50)	0,125-2	0,5	1
<i>Haemophilus parasuis</i> (n=50)	0,032-4	1	2

Die folgenden Grenzwerte wurden für Tildipirosin für Atemwegserkrankungen beim Schwein festgelegt (gemäß der CLSI Leitlinie VET02 A3):

Spezies	Gehalt im Plättchen	Zonendurchmesser (mm)			MHK Grenzwert (µg/ml)		
		S	I	R	S	I	R
<i>A. pleuropneumoniae</i>	60 µg	–	–	–	16	–	–
<i>P. multocida</i>		≥ 19	–	–	4	–	–
<i>B. bronchiseptica</i>		≥ 18	–	–	8	–	–

S: empfindlich; I: intermediär; R: resistent

Eine Resistenz gegen Makrolide kann im Allgemeinen auf 3 Mechanismen zurückgeführt werden: (1) Die Veränderung der ribosomalen Bindungsstelle (Methylierung), häufig als MLS_B Resistenz bezeichnet, da sie Makrolide, Lincosamide und Gruppe-B-Streptogramine betrifft. (2) Die Nutzung eines aktiven Effluxmechanismus. (3) Die Bildung inaktivierender Enzyme. Im Allgemeinen ist eine Kreuzresistenz zwischen Tildipirosin und anderen Makroliden, Lincosamiden oder Streptograminen zu erwarten.

MHK-Daten für Zoonoseerreger und Kommensalen: Für Salmonellen wurden Werte im Bereich von 4-16 $\mu\text{g/ml}$ berichtet. Alle Stämme zeigten eine Wild-Typ-Verteilung. Für *E. coli*, *Campylobacter* und Enterokokken wurden phänotypisch sowohl Wild-Typ- als auch nicht-Wild-Typ-Verteilungen ermittelt (MHK-Bereich 1- > 64 $\mu\text{g/ml}$).

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Tildipirosin wurde beim Schwein nach intramuskulärer Injektion einer Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht schnell resorbiert und erreichte eine durchschnittliche Spitzenkonzentration im Plasma von 0,9 $\mu\text{g/ml}$ innerhalb von 23 Minuten (T_{\max}). Makrolide zeichnen sich durch ihre sehr hohe Verteilung ins Gewebe aus.

Eine Anreicherung am Ort der Atemwegsinfektion ist durch die hohe und anhaltende Tildipirosin-Konzentrationen in der Lunge und der Bronchialflüssigkeit belegt (Probennahme post mortem), die bei weitem über der Konzentration im Blutplasma liegen. Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 4,4 Tage.

Die *in vitro* Bindung von Tildipirosin an porcine Plasmaproteine ist mit ca. 30 % begrenzt. Zur Verstoffwechslung von Tildipirosin bei Schweinen wird angenommen, dass sie über Reduktion und Sulfatkonjugation mit anschließender Hydrolyse (oder Ringöffnung), über Demethylierung, Dihydroxylierung und über S-Cystein- und S-Glutathion-Konjugation verläuft.

Die mittlere Gesamtausscheidung einer ganzen Dosis innerhalb von 14 Tagen erfolgte zu 17% mit dem Urin und zu 57% mit den Faeces.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Propylenglycol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 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

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Braunglasflasche (Typ I) mit Chlorobutylgummistopfen und Aluminiumkappe.
Faltschachtel mit einer Flasche zu 20 ml, 50 ml, 100 ml oder 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

Intervet International B. V.
Wim de Körverstraat 35
5831 AN Boxmeer
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/11/124/001-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 6. Mai 2011.
Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION

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

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.