

## 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

ZUPREVO 40 mg/ml Injektionslösung für Schweine

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Wirkstoff:

1 ml enthält:

Tildipirosin 40 mg

### Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile
Citronensäure-Monohydrat
Propylenglycol
Wasser für Injektionszwecke

Klare gelbliche Lösung.

## 3. KLINISCHE ANGABEN

### 3.1 Zieltierart(en)

Schwein

### 3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

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

Das Vorliegen der Erkrankung in der Gruppe muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen worden sein.

### 3.3 Gegenanzeigen

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

Nicht intravenös verabreichen.

Nicht gleichzeitig mit anderen Makroliden oder Lincosamiden anwenden (siehe Abschnitt 3.8).

### 3.4 Besondere Warnhinweise

Nach den Prinzipien des verantwortungsvollen Einsatzes ist eine metaphylaktische Anwendung des Tierarzneimittels 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 des Tierarzneimittels 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 Bucht 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).

Kreuzresistenz mit anderen Makroliden kommt vor.

### 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 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:

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Tildipirosin sollten den Kontakt mit diesem Tierarzneimittel meiden.

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 batteriebetriebenen 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.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

### 3.6 Nebenwirkungen

Schweine

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Unmittelbarer Schmerz bei der Injektion, Schwellung an der Injektionsstelle <sup>1</sup> Reaktion an der Injektionsstelle <sup>2</sup>
Selten	Anaphylaxie <sup>3</sup>

(1 bis 10 Tiere / 10.000 behandelte Tiere):	
Sehr selten ( $< 1$ Tier/10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Lethargie <sup>4</sup>

<sup>1</sup> kann bis zu 6 Tage nach der Behandlung anhalten

<sup>2</sup> pathomorphologisch vollständig innerhalb von 21 Tagen abgeklungen

<sup>3</sup> kann tödlich enden

<sup>4</sup> wurde bei Ferkeln beobachtet und ist vorübergehend

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. 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.

### 3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Tierarzneimittel sollte nicht gleichzeitig mit Antibiotika verabreicht werden, die einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus haben wie z.B. andere Makrolide oder Lincosamide. Bitte auch die Abschnitte 3.3 und 3.4 beachten.

### 3.9 Art der Anwendung und Dosierung

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 durchstoßen werden. Andernfalls wird die Verwendung eines Mehrdosenspritzsystems empfohlen.

Für eine korrekte Dosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

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.

### **3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)**

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.

### **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**

Essbare Gewebe: 9 Tage.

## **4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN**

### **4.1 ATCvet Code: QJ01FA96.**

### **4.2 Pharmakodynamik**

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

*In vitro* wirkt Tildipirosin gegen *B. bronchiseptica* und *Pasteurella multocida* bakteriostatisch sowie bakterizid gegen *A. pleuropneumoniae* und *G. parasuis*. Minimale Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) für die Zielerreger (Wild-Typ-Verteilung) sind in nachfolgender Tabelle dargestellt:

Spezies	Bereich (µg/ml)	MHK <sub>50</sub> (µg/ml)	MHK <sub>90</sub> (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>Glaesserella 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<sub>B</sub> 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 µg/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 µg/ml).

### 4.3 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 µg/ml innerhalb von 23 Minuten (T<sub>max</sub>). Makrolide zeichnen sich durch ihre sehr hohe Verteilung ins Gewebe aus.

Eine Anreicherung am Ort der Atemwegsinfektion ist durch 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 Fäzes.

## 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: 2 Jahre.  
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage.

## **5.3 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25°C lagern.

## **5.4 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.

## **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**

Intervet International B. V.

## **7. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/2/11/124/001-004

## **8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG**

Datum der Erstzulassung: 6. Mai 2011.

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

{TT/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>).