

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

ZUPREVO 180 mg/ml Injektionslösung für Rinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält:

Wirkstoff:

Tildipirosin 180 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)

Rind

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen beim Rind (BRD) in Verbindung mit Tildipirosin-empfindlichen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni*.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise

Keine.

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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

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 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.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In sehr seltenen Fällen können anaphylaktische Reaktionen, möglicherweise mit fatalem Ausgang, auftreten.

Schmerzreaktionen bei der Injektion und Schwellungen an der Injektionsstelle treten bei den behandelten Tieren häufig auf. Nach Verabreichung des maximal empfohlenen Injektionsvolumens von 10 ml können die Schwellungen an der Injektionsstelle bei einzelnen Tieren einen Tag lang mit Schmerzen bei Berührung verbunden sein. Die Schwellungen sind vorübergehend und klingen gewöhnlich innerhalb von 7 bis 16 Tagen ab. Bei einzelnen Tieren können die Schwellungen bis zu 21 Tage anhalten.

Pathomorphologische Reaktionen an der Injektionsstelle klingen größtenteils innerhalb von 35 Tagen vollständig 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 subkutanen Anwendung.

Einmalige Verabreichung von 4 mg Tildipirosin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml/45 kg Körpergewicht). Für die Behandlung von Rindern über 450 kg Körpergewicht ist die Dosis so aufzuteilen, dass nicht mehr als 10 ml an einer Injektionsstelle verabreicht werden.

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 2 bis 3 Tage nach der Injektion zu beurteilen. Sofern klinische Symptome der respiratorischen Erkrankung anhalten oder sich verstärken, 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 Kälbern wurden eine einmalige subkutane Injektion des 10fachen der empfohlenen Dosis (40 mg/kg Körpergewicht) und wiederholte subkutane Injektionen von Tildipirosin (dreimal im Abstand von 7 Tagen) in Dosierungen von 4, 12 und 20 mg/kg (ein-, drei- und fünffache empfohlene klinische Dosis) mit Ausnahme von vorübergehenden klinischen Symptomen bei einigen Tieren gut vertragen. Diese Symptome waren auf Unbehagen wegen der Injektionsstelle sowie auf schmerzhaftes Schwellungen an der Injektionsstelle zurückzuführen.

4.11 Wartezeit

Rind: Essbare Gewebe: 47 Tage.

Nicht bei laktierenden Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist. Trächtige Kühe und Färsen, die Milch für den menschlichen Verzehr liefern sollen, dürfen innerhalb von 2 Monaten vor dem erwarteten Abkalbetermin nicht behandelt werden.

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:

Mannheimia haemolytica, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni*, die am häufigsten mit Atemwegserkrankungen assoziierten bakteriellen Erreger beim Rind (BRD).

In vitro wirkt Tildipirosin gegen *M. haemolytica* und *H. somni* bakterizid sowie bakteriostatisch gegen *P. multocida*.

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>Mannheimia haemolytica</i> (n=50)	0,125- >64	0,5	1
<i>Pasteurella multocida</i> (n=50)	0,125-2	0,5	0,5
<i>Histophilus somni</i> (n=50)	0,5-4	2	4

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

Erkrankung Spezies	Gehalt im Plättchen	Zonendurchmesser (mm)			MHK Grenzwert (µg/ml)		
		S	I	R	S	I	R
Bovine Atemwegserkrankung	60 µg						
<i>M. haemolytica</i>		≥ 20	17–19	≤ 16	4	8	16
<i>P. multocida</i>		≥ 21	18–20	≤ 17	8	16	32
<i>H. somni</i>		≥ 17	14–16	≤ 13	8	16	32

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 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).

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Tildipirosin wurde beim Rind nach einmaliger subkutaner Injektion einer Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht schnell resorbiert und erreichte eine durchschnittliche Spitzenkonzentration im Plasma von 0,7 µg/ml innerhalb von 23 Minuten (T_{max}) sowie eine hohe absolute Bioverfügbarkeit (78,9%). 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, die bei weitem über der Konzentration im Blutplasma liegen. Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt ungefähr 9 Tage.

Die *in vitro* Bindung von Tildipirosin an bovine Plasmaproteine ist mit ca. 30% begrenzt.

Zur Verstoffwechslung von Tildipirosin bei Rindern wird angenommen, dass sie über die Spaltung der Mykaminosezuckergruppe, durch Reduktion und Sulfatkonjugation mit anschließender Hydrolyse (oder Ringöffnung), über Demethylierung, Mono- oder Dihydroxylierung mit anschließender Dehydrierung und über S-Cystein- und S-Glutathion-Konjugation verläuft.

Die mittlere Gesamtausscheidung einer ganzen Dosis innerhalb von 14 Tagen erfolgte zu 24% mit dem Urin und zu 40% 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. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/2/11/124/005-008

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.