

## 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

### Wirkstoff:

Tulathromycin 100 mg

### Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist
Monothioglycerol	5 mg
Propylenglycol	
Citronensäure	
Salzsäure, konzentriert	
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)	
Wasser für Injektionszwecke	

Klare, farblose Lösung ohne sichtbare Partikel.

## 3. KLINISCHE ANGABEN

### 3.1 Zieltierarten

Rind, Schwein und Schaf.

### 3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

#### Rind

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 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*.

#### Schwein

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 zwei bis drei Tage die Erkrankung entwickeln.

#### Schaf

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

### **3.3 Gegenanzeigen**

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen Makrolidantibiotika oder einen der sonstigen Bestandteile.

### **3.4 Besondere Warnhinweise**

Kreuzresistenz tritt bei anderen Makroliden auf. Nicht gleichzeitig mit antimikrobiellen Mitteln mit einer ähnlichen Wirkungsweise, wie anderen Makroliden oder Lincosamiden, verabreichen.

Schaf:

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

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

### **3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte unter Berücksichtigung einer Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten pathogenen Keime erfolgen. Sofern dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regional, Betriebsebene) epidemiologischen Informationen über die Empfindlichkeit der Zielbakterien basieren.

Offizielle, nationale und regionale antimikrobielle Richtlinien sollten bei der Verwendung des Tierarzneimittels berücksichtigt werden.

Eine von den Anweisungen in der Fachinformation abweichende Verwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Tulathromycin-resistenten Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Makroliden, Lincosamiden und Gruppe B-Streptograminen aufgrund des Potenzials für Kreuzresistenz verringern.

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte unverzüglich eine geeignete Behandlung durchgeführt werden.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Tulathromycin ist augenreizend. Bei versehentlichem Kontakt sofort die Augen mit sauberem Wasser spülen.

Tulathromycin kann bei Hautkontakt eine Empfindlichkeitsreaktion hervorrufen, die sich z. B. in einer Rötung der Haut (Erythem) und/oder Dermatitis äußert. Bei versehentlichem Kontakt mit der Haut diese sofort mit Wasser und Seife gründlich reinigen.

Nach Gebrauch die Hände waschen.

Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion nach versehentlicher Exposition (erkennbar z.B. an Juckreiz, Atembeschwerden, Nesselsucht, Schwellungen im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen) ist eine

entsprechende Behandlung einzuleiten. Suchen Sie sofort einen Arzt auf und zeigen Sie dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

### 3.6 Nebenwirkungen

Rind:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>1</sup> Schwellung an der Injektionsstelle <sup>1</sup> Reaktion an der Injektionsstelle (z. B. Blutstauung, Ödem, Fibrose und Blutung) <sup>2</sup>
--	---

<sup>1</sup>vorübergehend, kann bis zu 30 Tage anhalten

<sup>2</sup>reversibel, bis zu 30 Tage nach der Injektion nachweisbar

Schwein:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Reaktion an der Injektionsstelle (z. B. Blutstauung, Ödem, Fibrose und Blutung) <sup>3</sup>
--	--

<sup>3</sup>reversibel, bis zu 30 Tage nach der Injektion nachweisbar

Schaf:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Unbehagen (z. B. Kopfschütteln – Verhaltensstörung, Kratzen an der Injektionsstelle, Zurückweichen) <sup>4</sup>
--	--

<sup>4</sup>vorübergehend, verschwinden innerhalb weniger Minuten

DE: 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 an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) oder an den Zulassungsinhaber zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage. Meldebögen und Kontaktdaten des BVL sind auf der Internetseite <https://www.vet-uaw.de/> zu finden oder können per E-Mail ([uaw@bvl.bund.de](mailto:uaw@bvl.bund.de)) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung auf der oben genannten Internetseite.

AT: 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 seinen örtlichen Vertreter 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

Trächtigkeit und Laktation:

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene, foetotoxische oder maternotoxische Wirkungen. Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

### 3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Keine bekannt.

### 3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Rind

Subkutane Anwendung.

Zur einmaligen subkutanen Injektion in einer Dosis von 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht, entsprechend 1 ml/40 kg Körpergewicht. Zur Behandlung von Rindern über 300 kg Körpergewicht soll die Dosis so geteilt werden, dass nicht mehr als 7,5 ml an einer Injektionsstelle verabreicht werden.

#### Schwein

Intramuskuläre Anwendung.

Zur einmaligen intramuskulären Injektion in einer Dosis von 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht, entsprechend 1 ml/40 kg Körpergewicht, in den Nacken.

Zur Behandlung von Schweinen über 80 kg Körpergewicht soll die Dosis so geteilt werden, dass nicht mehr als 2 ml an einer Injektionsstelle verabreicht werden.

Für jedwede Atemwegserkrankung wird empfohlen, die Tiere im frühen Stadium der Erkrankung zu behandeln und den Erfolg nach 48 Stunden zu kontrollieren. Sollten die klinischen Anzeichen der Atemwegserkrankung weiter bestehen, sich verschlimmern oder Rückfälle auftreten, so ist ein Therapiewechsel auf ein anderes Antibiotikum bis zur Heilung vorzunehmen.

#### Schaf

Intramuskuläre Anwendung.

Zur einmaligen intramuskulären Injektion von 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml/40 kg Körpergewicht) in den Nacken.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden. Der Stopfen kann bis zu 15 Mal sicher durchstoßen werden. Um ein häufiges Anstechen des Stopfen zu verhindern, sollte eine geeignete Impfpistole verwendet werden.

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

Beim Rind wurden nach Verabreichung 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 kurzzeitige Verminderung der Futteraufnahme beobachtet. Geringfügige myokardiale Degenerationen wurden bei Rindern beobachtet, die das Fünf- bis Sechsfache der empfohlenen Dosierung 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 einer Verabreichung des Drei- bis Fünffachen der empfohlenen Dosis vorübergehende Anzeichen von Beschwerden an der Injektionsstelle beobachtet, einschließlich Rückwärtsgehen, Kopfschütteln, Reiben an der Injektionsstelle, Hinlegen und Aufstehen, Blöken.

### **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:

Rind: 22 Tage.

Schwein: 13 Tage.

Schaf: 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.

## 4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

### 4.1 ATCvet Code:

QJ01FA94

### 4.2 Pharmakodynamik

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-t RNA an den Ribosomen während des Übertragungsprozesses.

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*, den bakteriellen Erregern, die vorwiegend bei Atemwegserkrankungen bei Rind und Schwein beteiligt sind. Bei einigen Isolaten von *Histophilus somni* und *Actinobacillus pleuropneumoniae* wurden *in-vitro* erhöhte Werte Minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) nachgewiesen. Beim Schaf wurde *in-vitro* Aktivität gegen *Dichelobacter nodosus* (vir) - der bakterielle Erreger, welcher am häufigsten mit der infektiösen Pododermatitis (Moderhinke) im Zusammenhang steht - nachgewiesen.

Tulathromycin ist *in-vitro* auch wirksam gegenüber *Moraxella bovis*, der bakterielle Erreger, der vorwiegend bei infektiöser Keratokonjunktivitis (IBK) beim Rind beteiligt ist.

Das CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hat die MHK als klinische Grenzwerte für Tulathromycin gegen *M. haemolytica*, *P. multocida* und *H. somni* mit bovinem respiratorischen Ursprung und *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  $\leq 64 \mu\text{g/ml}$  festgelegt. Das CLSI hat auch klinische Grenzwerte für Tulathromycin veröffentlicht, die auf einer Agargeldiffusionsmethode 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 gegen Makroliden kann sich durch Mutation der Gene, die die ribosomale RNA (rRNA) oder einige andere ribosomale Proteine kodieren, entwickeln. Die enzymatische Modifikation (Methylierung) der 23S-rRNA-führt allgemein zur Kreuzresistenz mit Lincosamiden und der Gruppe B Streptogramine (MLSB-Resistenz). Des Weiteren entwickelt sich eine Resistenz durch enzymatische Inaktivierung oder durch Makrolid-Abbau. MLSB 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 Mykoplasma durch horizontalen Transfer oder große chromosomale Fragmente gesteigert.

Zusätzlich zu seinen antimikrobiellen Eigenschaften zeigt Tulathromycin in experimentellen Studien immunmodulierende und entzündungshemmende Wirkungen. In polymorphkernigen Zellen (PMN; Neutrophile) von Rindern und Schweinen fördert Tulathromycin die Apoptose (programmierter Zelltod) sowie die Beseitigung apoptotischer Zellen durch Makrophagen. Es senkt die Produktion der entzündungsfördernden Mediatoren Leukotrien B4 und CXCL-8 und induziert die Produktion des entzündungshemmenden und auflösungsfördernden Lipids Lipoxin A4.

### **4.3 Pharmakokinetik**

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<sub>max</sub>) im Plasma wird ungefähr 30 Minuten (T<sub>max</sub>) nach Verabreichung erreicht und beträgt etwa 0,5 µg/ml. Im Lungenhomogenat wurden beträchtlich höhere Tulathromycin-Konzentrationen als im Plasma nachgewiesen. Es gibt überzeugende Beweise, 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<sub>1/2</sub>) im Plasma beträgt 90 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist mit 40 % gering. Das Verteilungsvolumen (V<sub>ss</sub>), ermittelt nach intravenöser Verabreichung, beträgt 11 Liter/kg. Die Bioverfügbarkeit von Tulathromycin nach subkutaner Verabreichung beim Rind beträgt etwa 90 %.

Beim Schwein ist das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin nach einmaliger intramuskulärer Verabreichung 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<sub>max</sub>) im Plasma wird ungefähr 30 Minuten (T<sub>max</sub>) nach Verabreichung erreicht und beträgt etwa 0,6 µg/ml.

Im Lungenhomogenat wurden beträchtlich höhere Tulathromycin-Konzentrationen als im Plasma nachgewiesen. Es gibt überzeugende Beweise, 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<sub>1/2</sub>) im Plasma beträgt ungefähr 91 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist mit etwa 40 % gering. Das Verteilungsvolumen (V<sub>ss</sub>), ermittelt nach intravenöser Verabreichung, beträgt 13,2 l/kg. Die Bioverfügbarkeit von Tulathromycin nach intramuskulärer Applikation beim Schwein beträgt etwa 88%.

Bei Schafen wurde nach einer einmaligen intramuskulären Dosis von 2,5 mg / kg Körpergewicht eine maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) von 1,19 µg / ml ca. 15 Minuten (T<sub>max</sub>) nach Verabreichung erreicht. Die Eliminierungshalbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) betrug 69,7 Stunden und die Plasmaproteinbindung ca. 60 - 75%. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V<sub>ss</sub>) nach intravenöser Dosierung betrug 31,7 l/kg. Die Bioverfügbarkeit von Tulathromycin nach intramuskulärer Verabreichung bei Schafen betrug etwa 100 %.

## **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**

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses**

Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ I mit Chlorbutylkautschukstopfen und einer Aluminiumkappe.

Packungsgrößen:

Pappschachtel mit einer Durchstechflasche von 20 ml  
Pappschachtel mit einer Durchstechflasche von 50 ml  
Pappschachtel mit einer Durchstechflasche von 100 ml  
Pappschachtel mit einer Durchstechflasche von 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**

DE: 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.

AT: 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**

Huvepharma NV

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

DE: V7007046.00.00

AT: Z.Nr.: 841631

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

DE: Datum der Erstzulassung: 20/12/2022

AT: Datum der Erstzulassung: 20/03/2023

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

AT: 12/2023

DE: TT/MM/JJJJ

#### **10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN**

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

AT: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).