

## 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Aivlosin 625 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Wirkstoff:

Tylvalosin (als Tylvalosintartrat) 625 mg/g

### Hilfsstoffe:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile
Lactose-Monohydrat

Weißes Granulat.

## 3. KLINISCHE ANGABEN

### 3.1 Zieltierart(en)

Schwein

### 3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Therapie und Metaphylaxe der durch *Lawsonia intracellularis* verursachten proliferativen Enteropathie (Ileitis) beim Schwein.

Therapie und Metaphylaxe der enzootischen Pneumonie beim Schwein, hervorgerufen durch *Mycoplasma hyopneumoniae*.

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

### 3.3 Gegenanzeigen

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

### 3.4 Besondere Warnhinweise

Ernsthaft erkrankte Schweine mit verringerter Wasseraufnahme sind mit einem geeigneten, von einem Tierarzt verschriebenen Tierarzneimittel parenteral zu behandeln.

Mit der empfohlenen Dosis werden Lungenläsionen und klinische Anzeichen reduziert, die Infektion mit *Mycoplasma hyopneumoniae* wird jedoch nicht eliminiert.

Zwischen Tylvalosin und anderen Makrolidantibiotika wurden Kreuzresistenzen festgestellt. Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte daher sorgfältig geprüft werden, sofern die Empfindlichkeitsprüfung Resistenzen gegenüber Tylvalosin gezeigt hat, da dies die Wirksamkeit reduzieren kann.

### 3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Bewährte Grundsätze der Tierhaltung und Hygiene sollten angewandt werden, um das Risiko von Reinfektionen zu reduzieren.

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 Bestandsebene oder auf lokaler/regionaler Ebene beruhen.

Ein Antibiotikum mit einem geringeren Risiko der Resistenzselektion (niedrigere AMEG-Kategorie) sollte als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung verwendet werden, sofern die Empfindlichkeitsprüfung dessen Wirksamkeit nahelegt.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Tylvalosin kann bei Versuchstieren nachweislich Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) verursachen. Deshalb sollten Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Tylvalosin den Kontakt mit diesem Tierarzneimittel vermeiden.

Direkten Kontakt mit Augen, Haut und Schleimhäuten beim Einmischen des Tierarzneimittels und beim Umgang mit dem medikierten Wasser vermeiden. Beim Einmischen des Tierarzneimittels sollte der Anwender eine Schutzausrüstung, bestehend aus undurchlässigen Handschuhen sowie entweder einer Atemschutz-Halbmaske gemäß der europäischen Norm EN 149 oder einem Atemschutzgerät zum mehrmaligen Gebrauch gemäß der europäischen Norm EN 140 mit einem Filter gemäß EN 143 tragen. Kontaminierte Haut waschen.

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

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

## **3.6 Nebenwirkungen**

Keine bekannt.

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:

Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

Bei Sauen und ihren Nachkommen wurden keine Anzeichen für Nebenwirkungen beobachtet, wenn die Sauen das Tierarzneimittel vor der Besamung bis zum Absetzen für 195 Tage oral in einer Einmischrate von 150 mg Tylvalosin pro kg Wasser erhielten, was einer Dosis von durchschnittlich 4,6 mg Tylvalosin pro kg Körpergewicht und Tag entspricht.

Laborversuche an Tieren ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Bei Nagetieren erwies sich Tylvalosin in Dosierungen ab 400 mg/kg Körpergewicht als maternotoxisch. Bei Mäusen wurde nach Verabreichung von Tylvalosin in maternotoxischen Dosierungen ein leichter Rückgang des fetalen Körpergewichts ermittelt.

### 3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Keine bekannt.

### 3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Zum Eingeben über das Trinkwasser.

Um eine korrekte Dosierung sicherzustellen, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden. Die Aufnahme von mediziertem Wasser richtet sich nach dem klinischen Zustand der Tiere. Um die korrekte Dosierung zu erhalten, muss die Konzentration von Tylvalosin gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Das Tierarzneimittel ist der Menge Wasser zuzusetzen, die die Schweine an einem Tag zu sich nehmen. Während der Behandlung darf keine andere Trinkwasserquelle zur Verfügung stehen.

#### Proliferative Enteropathie (Ileitis) beim Schwein, hervorgerufen durch *Lawsonia intracellularis*

Die Dosis beträgt 5 mg Tylvalosin pro kg Körpergewicht und Tag im Trinkwasser über eine Dauer von 5 aufeinander folgenden Tagen.

Zunächst wird die erforderliche Gesamtmenge des Tierarzneimittels nach folgender Formel berechnet:

Gesamtmenge des Tierarzneimittels in Gramm = Körpergewicht des schwersten zu behandelnden Schweins in kg x Anzahl der Schweine x 5 / 625

Basierend auf der erforderlichen Gesamtmenge des Tierarzneimittels ist anschließend die entsprechende Anzahl an Beuteln bereitzustellen.

Ein Beutel zu 40 g ist ausreichend für die eintägige Behandlung von Schweinen mit einem Gesamtkörpergewicht von 5000 kg (also z. B. 250 Tiere, von denen das schwerste Tier 20 kg wiegt).

Ein Beutel zu 160 g ist ausreichend für die eintägige Behandlung von Schweinen mit einem Gesamtkörpergewicht von 20.000 kg (also z. B. 400 Tiere, von denen das schwerste Tier 50 kg wiegt).

Ein Beutel zu 400 g ist ausreichend für die eintägige Behandlung von Schweinen mit einem Gesamtkörpergewicht von 50.000 kg (also z. B. 1.000 Tiere, von denen das schwerste Tier 50 kg wiegt).

#### Enzootische Pneumonie beim Schwein, hervorgerufen durch *Mycoplasma hyopneumoniae*

Die Dosis beträgt 10 mg Tylvalosin pro kg Körpergewicht und Tag im Trinkwasser über eine Dauer von 5 aufeinander folgenden Tagen.

Zunächst wird die erforderliche Gesamtmenge des Tierarzneimittels nach folgender Formel berechnet:

Gesamtmenge des Tierarzneimittels in Gramm = Körpergewicht des schwersten zu behandelnden Schweins in kg x Anzahl der Schweine x 10 / 625.

Basierend auf der erforderlichen Gesamtmenge des Tierarzneimittels ist anschließend die entsprechende Anzahl an Beuteln bereitzustellen.

Ein Beutel zu 40 g ist ausreichend für die eintägige Behandlung von Schweinen mit einem Gesamtkörpergewicht von 2.500 kg (also z. B. 125 Tiere, von denen das schwerste Tier 20 kg wiegt).

Ein Beutel zu 160 g ist ausreichend für die eintägige Behandlung von Schweinen mit einem Gesamtkörpergewicht von 10.000 kg (also z. B. 200 Tiere, von denen das schwerste Tier 50 kg wiegt).

Ein Beutel zu 400 g ist ausreichend für die eintägige Behandlung von Schweinen mit einem Gesamtkörpergewicht von 25.000 kg (also z. B. 500 Tiere, von denen das schwerste Tier 50 kg wiegt).

#### Mischanleitung:

Es wird empfohlen, ein entsprechend geeichtes Messgerät zu verwenden.

Das Tierarzneimittel kann entweder dem Trinkwassersystem direkt zugemischt oder zunächst als Stammlösung in einer kleineren Menge Wasser angesetzt werden, die dann dem Trinkwassersystem zugegeben wird.

Wird das Tierarzneimittel dem Trinkwassersystem direkt zugemischt, ist der Beutelinhalt auf die Wasseroberfläche zu streuen und das Ganze so lange gründlich zu mischen, bis eine klare Lösung entstanden ist (in der Regel innerhalb von 3 Minuten).

Wird eine Stammlösung angesetzt, darf eine Maximalkonzentration von 40 g des Tierarzneimittels pro 1500 ml, 160 g pro 6000 ml bzw. 400 g pro 15.000 ml Wasser nicht überschritten werden, wobei der Ansatz 10 Minuten lang zu mischen ist. Weist die Lösung nach dieser Zeit immer noch eine Resttrübung auf, wird dadurch die Wirksamkeit des Tierarzneimittels nicht beeinträchtigt.

Es sollte jeweils nur die zur Deckung des Tagesbedarfs erforderliche Menge medikierten Trinkwassers zubereitet werden.

Mediziertes Trinkwasser ist alle 24 Stunden auszutauschen.

Nach dem Ende der Medikationsperiode ist das Tränkesystem sorgfältig zu reinigen, um eine Aufnahme subtherapeutischer Mengen des Wirkstoffs zu vermeiden.

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

Anzeichen von Unverträglichkeit bei Schweinen wurden bei bis zu 100 mg Tylvalosin pro kg Körpermasse und Tag über eine Dauer von 5 Tagen nicht festgestellt.

### **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: 2 Tage.

## **4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN**

### **4.1 ATCvet Code:**

QJ01FA92

## 4.2 Pharmakodynamik

Tylvalosin ist ein Makrolid-Antibiotikum. Makrolide sind Metabolite oder Derivate von Metaboliten von Bodenorganismen, die durch Fermentation gewonnen werden. Sie greifen in die Eiweißsynthese ein, indem sie sich reversibel an die 50S-Untereinheit der Ribosomen binden. Sie gelten im Allgemeinen als bakteriostatisch.

Tylvalosin wirkt gegen Krankheitserreger, die von einer Reihe von Tierarten isoliert wurden – in der Hauptsache gegen grampositive Organismen und Mykoplasmen, aber auch gegen einige gramnegative Organismen, darunter auch *Lawsonia intracellularis*. *In vitro*-Studien haben bei Konzentrationen oberhalb der MHK eine bakterizide Wirkung von Tylvalosin gegen Stämme von *Mycoplasma hyopneumoniae* gezeigt.

Bakterien können gegenüber antimikrobiell wirksamen Substanzen Resistenzen entwickeln. Es gibt zahlreiche Mechanismen, die für die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Makroliden verantwortlich sind. Zu den Mechanismen zählen die Veränderung der Angriffsstelle am Ribosom (z. B. durch erm-Gene kodiert), die Nutzung aktiver Effluxmechanismen (z. B. durch mef/msr-Gene) und die Bildung inaktivierender Enzyme (z. B. verursacht durch mph-Gene). Die Resistenz von Bakterien gegenüber Makroliden kann chromosomen- oder plasmidkodiert und bei Assoziation mit Transposonen oder Plasmiden übertragbar sein. Bei Mykoplasmen kann die Resistenz bei Assoziation mit mobilen genetischen Elementen übertragbar sein. Kreuzresistenzen innerhalb der Gruppe der Makrolidantibiotika können nicht ausgeschlossen werden.

Wissenschaftliche Daten weisen darauf hin, dass Makrolide synergistisch mit dem Immunsystem des Wirts wirken. Makrolide scheinen die Tötung von Bakterien durch Phagozyten zu fördern.

In experimentellen Studien wurden neben den antimikrobiellen Eigenschaften für einige Makrolide auch immunmodulatorische und entzündungshemmende Wirkungen berichtet. Es wurde gezeigt, dass Tylvalosin beim Schwein die Apoptose von Neutrophilen und Makrophagen induziert, die Efferozytose fördert, die Bildung von proinflammatorischem CXCL-8, IL1 $\alpha$  und LTB4 hemmt während *in vitro* die Freisetzung von pro-auflösendem Lipoxin A4 und Resolvin D1 induziert wird.

## 4.3 Pharmakokinetik

Tylvalosintartrat wird nach oraler Verabreichung des Tierarzneimittels schnell resorbiert. Tylvalosin verteilt sich gut in die Gewebe, wobei die höchsten Konzentrationen im Gewebe der Atmungsorgane, in der Galle, in der Darmschleimhaut, der Milz, den Nieren und der Leber vorgefunden werden. Die  $t_{\max}$  von Tylvalosin beträgt ca. 2,2 h; die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt ebenfalls bei etwa 2,2 h.

Es hat sich gezeigt, dass sich Tylvalosin in phagozytischen Zellen und Darmepithelzellen anreichert. Im Vergleich zur extrazellulären Konzentration wurden in den Zellen (intrazellulär) bis zu 12-fach höhere Konzentrationen erreicht. *In vivo*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Tylvalosin in der Schleimhaut der Atmungsorgane und im Darmgewebe in höheren Konzentrationen anzutreffen ist als im Plasma.

Der Hauptmetabolit von Tylvalosin ist 3-Acetytylosin (3-AT); dieser ist ebenfalls mikrobiologisch wirksam.

## 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:

40 g Beutel - 3 Jahre.

160 g Beutel - 2 Jahre.

400 g Beutel - 2 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/ Anbruch des Behältnisses: 5 Wochen

Haltbarkeit des medikierten Trinkwassers: 24 Stunden.

## **5.3 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25°C lagern.

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

Aluminiumfolienlaminatbeutel mit 40 g, 160 g bzw. 400 g Granulat.

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 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**

ECO Animal Health Europe Limited

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

EU/2/04/044/009 – 40 g

EU/2/04/044/010 – 160 g

EU/2/04/044/017 – 400 g

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

Datum der Erstzulassung: 09/092004

## **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>).