

TULIEVE 100 mg/ml

Injektionslösung für Rinder, Schweine und Schafe

Tulathromycin



Wirkstoff(e) und sonstige Bestandteile

1 ml enthält:	Wirkstoff:	Tulathromycin	100 mg
	Hilfsstoffe:	Citronensäure (E 330)	19,2 mg
		Monothioglycerol	5 mg

Anwendungsgebiet(e)

Rinder

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen bei Rindern (Bovine Respiratory Disease, BRD) im Zusammenhang mit gegenüber Tulathromycin empfindlichen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis*. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung innerhalb der Herde nachgewiesen sein.

Zur Therapie der infektiösen Keratokonjunktivitis (Infectious Bovine Keratoconjunctivitis, IBK) bei Rindern im Zusammenhang mit gegenüber Tulathromycin empfindlichen *Moraxella bovis*.

Schweine

Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen bei Schweinen im Zusammenhang mit gegenüber Tulathromycin empfindlichen *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Bordetella bronchiseptica*. Vor der 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.

Schafe

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

Gegenanzeigen

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

Nebenwirkungen

Die subkutane Verabreichung des Tierarzneimittels beim Rind verursacht sehr häufig vorübergehende Schmerzreaktionen und lokale Schwellungen an der Injektionsstelle, die bis zu 30 Tage bestehen können. Bei Schwein und beim Schaf wurden nach der intramuskulären Verabreichung keine derartigen Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Pathomorphologische Veränderungen an der Injektionsstelle (einschließlich reversibler Veränderungen wie Blutstauung, Ödem, Fibrose und Blutung) sind beim Rind und beim Schwein sehr häufig bis zu ca. 30 Tage nach der Injektion nachweisbar.

Bei Schafen sind vorübergehende Anzeichen von Unwohlsein (Kopfschütteln, Reiben an der Injektionsstelle, Zurückweichen) nach der intramuskulären Injektion sehr häufig. Diese Anzeichen legen sich jedoch innerhalb weniger Minuten.

Den Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1, aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1, aber weniger als 10 von 1.000 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).

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

Zieltierart(en) Rind, Schwein und Schaf

Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung

Rinder

2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml /40 kg Körpergewicht)

Zur einmaligen subkutanen Injektion. Zur Behandlung von Rindern über 300 kg Körpergewicht ist die Dosis so aufzuteilen, dass nicht mehr als 7,5 ml pro Injektionsstelle verabreicht werden.

Schweine

2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml /40 kg Körpergewicht)

Zur einmaligen intramuskulären Injektion in den Nacken. Zur Behandlung von Schweinen über 80 kg Körpergewicht ist die Dosis so aufzuteilen, dass nicht mehr als 2 ml pro Injektionsstelle verabreicht werden.

Schafe

2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml /40 kg Körpergewicht)

Zur einmaligen intramuskulären Injektion in den Nacken.

Hinweise für die richtige Anwendung

Für jede 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 weiterhin bestehen, sich verschlimmern oder Rückfälle auftreten, so ist ein Therapiewechsel auf ein anderes Antibiotikum bis zum vollständigen Abklingen der klinischen Anzeichen vorzunehmen.

Für eine korrekte Dosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden. Bei mehrmaliger Entnahme aus der Durchstechflasche sollte eine Aspirationsnadel oder eine Impfpistole verwendet werden, um ein zu häufiges Anstechen des Stopfens zu vermeiden.

Wartezeit(en)

Rinder (Essbare Gewebe): 22 Tage.

Schweine (Essbare Gewebe): 13 Tage.

Schafe (Essbare Gewebe): 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.

Besondere Lagerungshinweise

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Durchstechflaschen aus Glas: Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Durchstechflaschen aus HDPE: Nicht über 30 °C lagern.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Halbbarkeit nach Anbruch des Behältnisses: 28 Tage.

Besondere Warnhinweise

Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

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 sowie unangemessenes 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 chronischer Moderhinke und sollte daher nur in frühen Stadien der Moderhinke verabreicht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte unter Berücksichtigung einer Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten pathogenen Keime erfolgen.

Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (auf regionaler oder betrieblicher Ebene erhobenen) epidemiologischen Informationen über die Empfindlichkeit der Zielbakterien basieren.

Offizielle, nationale und regionale Richtlinien zur Anwendung von Antibiotika sollten bei der Anwendung des Tierarzneimittels berücksichtigt werden.

Eine Anwendung des Tierarzneimittels unter Abweichung von den in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels angegebenen Anweisungen kann die Prävalenz von gegenüber Tulathromycin resistenten Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Makroliden, Lincosamiden und Streptograminen der Gruppe B aufgrund potenzieller Kreuzresistenzen verringern.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Tulathromycin reizt die Augen. Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen sofort die Augen mit sauberem Wasser spülen.

Tulathromycin kann bei Hautkontakt zur Sensibilisierung führen, z. B. Hautrötung (Erythem) und/oder Dermatitis. Bei versehentlichem Kontakt mit der Haut die betroffene Partie sofort mit Wasser und Seife reinigen. Nach der Anwendung Hände waschen.

Im Falle einer versehentlichen Selbstinjektion sofort einen Arzt aufsuchen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzeigen.

Besteht der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion nach versehentlicher Exposition (z. B. erkannt durch Juckreiz, Atembeschwerden, Nesselsucht, Schwellungen im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen), sollte eine geeignete Behandlung durchgeführt werden. Suchen Sie sofort ärztlichen Rat und zeigen Sie dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett vor.

Trächtigkeit und Laktation:

Studien bei Labortieren (Ratte, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Effekte ergeben. Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt. Die Anwendung sollte daher nur nach einer Nutzen/Risiko-Abschätzung durch den zuständigen Tierarzt erfolgen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Keine bekannt.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, 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 Dosis erhielten.

Nach Verabreichung des Drei- oder Fünffachen der empfohlenen Dosis an junge Schweine mit einem ungefähren Körpergewicht von 10 kg wurden in Verbindung mit den lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle vorübergehend Schreien und Unruhe beobachtet. Erfolgte die Injektion in die Hintergliedmaße, wurde auch Lahmheit beobachtet.

Bei Lämmern (ca. 6 Wochen alt) wurden bei Dosierungen 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, Meckern.

Inkompatibilitäten:

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung von nicht verwendetem Arzneimittel oder von Abfallmaterialien, sofern erforderlich

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.

Genehmigungsdatum der Packungsbeilage 17/03/2022

Name und Anschrift des Zulassungsinhabers und, wenn unterschiedlich, des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist: Zulassungsinhaber: Norbrook Laboratories (Ireland)

Ltd., Rossmore Industrial Estate, Monaghan, Irland - Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller: Norbrook Laboratories Ltd., Station Works, Newry, Co. Down, BT35 6JP, Vereinigtes Königreich- Mitverteiler: Selectavet Dr. Otto Fischer GmbH, Am Kögelberg 5, 83629 Weyarn / Holzolling

Weitere Angaben

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 zurückzuführen ist. Darum wurde es in die chemische Unterklasse der „Triamilide“ eingeordnet.

Makrolide sind bakteriostatisch wirksame Antibiotika und hemmen die essentielle Proteinbiosynthese durch ihre selektive Bindung an die ribosomale RNA der Bakterien. Sie stimulieren die Dissoziation der Peptidyl-tRNA an den Ribosomen während des Translokationsprozesses

Tulathromycin ist *in vitro* wirksam gegen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis* bzw. *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Bordetella bronchiseptica*, die bakteriellen Erreger, die vorwiegend bei Atemwegserkrankungen bei Rind und Schwein beteiligt sind. Bei einigen Isolaten von *Histophilus somni* und *Actinobacillus pleuropneumoniae* wurden erhöhte Werte minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) nachgewiesen. Bei Schafen wurde *in vitro* eine Wirksamkeit gegen *Dichelobacter nodosus (vir)* - der bakterielle Erreger, der am häufigsten mit der infektiösen Pododermatitis (Moderhinke) in Zusammenhang steht, nachgewiesen.

Tulathromycin ist *in vitro* auch wirksam gegen *Moraxella bovis*, der bakterielle Erreger, der vorwiegend bei infektiöser Keratokonjunktivitis beim Rind (Infectious Bovine Keratoconjunctivitis, IBK) 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 respiratorischem Ursprung und *P. multocida* und *B. bronchiseptica* mit porcinem respiratorischem 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 Agardiffusionsmethode 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 gegenüber Makroliden kann sich durch Mutation der Gene, die die ribosomale RNA (rRNA) oder einige andere ribosomale Eiweiße kodieren, entwickeln. Die enzymatische Modifikation (Methylierung) der 23S-rRNA führt allgemein zur Kreuzresistenz mit Lincosamiden und der Gruppe der B Streptogramine (MLSB-Resistenz). Des Weiteren entwickelt sich eine Resistenz durch enzymatische Inaktivierung oder durch Makrolid-Abbau. MLS_B-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 *Mycoplasma* durch horizontalen Transfer großer chromosomaler Fragmente gesteigert.

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

Das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin beim Rind nach einmaliger subkutaner Verabreichung von 2,5 mg/kg Körpergewicht war charakterisiert durch eine rasche und umfassende Resorption, gefolgt von einer sehr guten Verteilung und einer langsamen Elimination. Die maximale Konzentration (C_{max}) im Plasma wurde ungefähr 30 Minuten nach Verabreichung (T_{max}) erreicht und beträgt etwa 0,5 µg/ml. Im Lungenhomogenat wurden beträchtlich höhere Tulathromycin-Konzentrationen als im Plasma nachgewiesen. Es gibt deutliche Hinweise, dass Tulathromycin in Neutrophilen und alveolären Makrophagen akkumuliert.

Allerdings ist die *in-vivo*-Konzentration von Tulathromycin am Infektionsort in der Lunge nicht bekannt. Nach Erreichen der Spitzenkonzentrationen folgt ein langsamer Abfall der systemischen Verfügbarkeit. Die Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) im Plasma beträgt 90 Stunden. Die Plasmaproteinbindung war mit ca. 40 % gering. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}), ermittelt nach intravenöser Verabreichung, betrug 11 l/kg. Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Verabreichung von Tulathromycin bei Rindern betrug etwa 90 %.

Beim Schwein war das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin nach einmaliger intramuskulärer Verabreichung von 2,5 mg/kg Körpergewicht charakterisiert durch eine rasche umfassende Resorption, gefolgt von einer guten Verteilung und einer langsamen Elimination. Die maximale Konzentration (C_{max}) im Plasma wurde ungefähr 30 Minuten nach Verabreichung (T_{max}) erreicht und beträgt etwa 0,6 µg/ml. Im Lungenhomogenat wurden beträchtlich höhere Tulathromycin-Konzentrationen als im Plasma nachgewiesen. Es gibt deutliche Hinweise, dass Tulathromycin in Neutrophilen und alveolären Makrophagen akkumuliert. Allerdings ist die *in-vivo*-Konzentration von Tulathromycin am Infektionsort in der Lunge nicht bekannt. Nach Erreichen der Spitzenkonzentrationen folgte ein langsamer Abfall der systemischen Verfügbarkeit. Die Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) im Plasma beträgt ca. 91 Stunden. Die Plasmaproteinbindung war mit ca. 40 % gering. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}), ermittelt nach intravenöser Verabreichung, betrug 13,2 l/kg. Die Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Verabreichung von Tulathromycin beim Schwein betrug etwa 88 %.

Bei Schafen wurde nach einer einmaligen intramuskulären Verabreichung von 2,5 mg/kg Körpergewicht eine maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 1,19 µg/ml ungefähr 15 Minuten (T_{max}) nach Verabreichung erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) betrug 69,7 Stunden. Die Plasmaproteinbindung betrug ca. 60–75 %. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) nach intravenöser Verabreichung betrug 31,7 l/kg. Die Bioverfügbarkeit von Tulathromycin nach intramuskulärer Verabreichung bei Schafen betrug 100 %.

Packungsgrößen:

Karton mit 1 Durchstechflasche, die 50 ml enthält

Karton mit 1 Durchstechflasche, die 100 ml enthält

(FA.2)