

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

REXXOLIDE 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning til kvæg, svin og får

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

Aktivt stof:

Tulathromycin 100 mg

Hjælpestof:

Monothioglycerol 5 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til let gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg, svin og får

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg:

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos kvæg (BRD) forårsaget af *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* følsomme for tulathromycin. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal konstateres, inden produktet anvendes.

Behandling af infektiøs bovin keratokonjunktivitis (IBK) forårsaget af *Moraxella bovis* følsomme for tulathromycin.

Svin:

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* følsomme for tulathromycin. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal konstateres, inden produktet anvendes. Veterinærlægemidlet må kun anvendes til svin, som forventes at udvikle sygdommen inden for 2-3 dage.

Får:

Behandling af de tidlige stadier af smitsom pododermatitis (klovsyge), som er forårsaget af virulent *Dichelobacter nodosus*, som kræver systemisk behandling.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for antibiotika af makrolidgruppen eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Krydsresistens med andre makrolider forekommer. Må ikke administreres samtidig med antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme såsom andre makrolider og lincosamider.

Får:

Virningen af antimikrobiel behandling af klovsyge kan nedsættes af andre faktorer såsom våde omgivelser såvel som uhensigtsmæssig bedriftsledelse. Behandling af klovsyge bør derfor foretages sammen med andre redskaber til besætningsstyring som f.eks. at sørge for tørre omgivelser. Antibiotikabehandling af godartet klovsyge anses ikke for hensigtsmæssigt. Tulathromycin har vist begrænset virkning hos får med svære kliniske tegn eller kronisk klovsyge og bør derfor kun gives i et tidligt stadie af klovsyge.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Brugen af veterinærlægemidlet skal baseres på resistensbestemmelse af bakterien isoleret fra dyret. Hvis det ikke er muligt, bør behandlingen baseres på lokal (regions- eller besætningsniveau) epidemiologisk information om målbakteriens følsomhed.

Den officielle nationale og regionale politik om antimikrobielle midler skal tages i betragtning ved brugen af præparatet.

Anvendelse af præparatet, der afviger fra instruktionerne i produktresuméet, kan øge prævalensen af bakterier, der er resistente over for tulathromycin, og kan nedsætte virkningen af behandlingen med andre makrolider, lincosamider og gruppe B-streptograminer på grund af potentialet for krydsresistens. Hvis der forekommer en overfølsomhedsreaktion, bør der øjeblikkeligt gives passende behandling.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Tulathromycin er irriterende for øjnene. I tilfælde af kontakt med øjnene ved hændeligt uheld skal øjnene straks skylles med rent vand.

Tulathromycin kan give sensibilisering ved hudkontakt, hvilket kan resultere i hudrødmen (erytem) og/eller dermatitis. I tilfælde af kontakt med huden ved hændeligt uheld, bør det berørte område vaskes omgående med sæbe og vand.

Vask hænder efter brug.

I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion som følge af utilsigtet eksponering (identificeret ved f.eks. kløe, vejrtrækningsproblemer, kløende udslæt, hævelse i ansigtet, kvalme, opkast), skal passende behandling administreres. Søg omgående lægehjælp og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Subkutan administration af veterinærlægemidlet til kvæg forårsager ofte (hyppighed ”meget almindelig”) forbigående smertereaktion og lokal hævelse på injektionsstedet, som kan vedvare i op til 30 dage. Der er ikke blevet observeret sådanne reaktioner hos svin og får efter intramuskulær indgift.

Patomorfologiske reaktioner på injektionsstedet (herunder reversible ændringer af kongestion, ødemer, fibrose og blødninger) er meget almindelige hos kvæg og svin i op til ca. 30 dage efter injektion.

Hos får er forbigående tegn på ubehag (hovedrystning, gubben på injektionsstedet, viger baglæns) meget almindelige efter intramuskulær injektion. Disse tegn forsvinder inden for få minutter.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Laboratorieundersøgelser i rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger, føtal toksicitet eller maternel toksicitet. Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk-forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Kvæg:

Subkutan anvendelse.

En enkelt subkutan injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt). Til behandling af kvæg over 300 kg legemsvægt deles dosen således at højst 7,5 ml injiceres på samme sted.

Svin:

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt intramuskulær injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt) i nakkeregionen.

Til behandling af svin over 80 kg legemsvægt deles dosen således at højst 2 ml injiceres på samme sted.

Ved alle luftvejsinfektioner anbefales det at behandle dyrene i de tidlige stadier af sygdomsforløbet og at vurdere virkningen inden for 48 timer efter injektionen. Hvis de kliniske tegn på luftvejsinfektion fortsætter eller forværres, eller hvis der er tilbagefald, så bør der behandles med et andet antibiotikum og fortsættes hermed, indtil de kliniske tegn er forsvundet.

Får:

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt intramuskulær injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt) i nakkeregionen.

For at sikre korrekt dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt for at undgå underdosering. Det anbefales at benytte en aspirationskanyle eller multidosisprøjte ved gentagne udtag fra beholderen for at undgå overdreven gennemhulning af proppen. Proppen kan perforeres op til 25 gange.

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Hos kvæg er der ved doser på tre, fem eller ti gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn, som kan henføres til ubehag fra injektionsstedet, herunder rastløshed, hovedrystning, skrabn i jorden og kortvarig nedsat foderindtag. Let myokardiel degeneration er observeret hos kvæg, der fik fem til seks gange den anbefalede dosis.

Hos unge svin, der vejede ca. 10 kg, blev der efter indgift af tre eller fem gange den terapeutiske dosis observeret forbigående tegn, som kan henføres til ubehag fra injektionsstedet, herunder overdreven vokalisering og rastløshed. Halthed blev også observeret, når bagbenet blev brugt som injektionssted.

Hos lam (ca. 6 uger gamle) er der ved doser på tre eller fem gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn, som kan henføres til ubehag fra injektionsstedet, herunder at vige baglæns, hovedrystning, gubben på injektionsstedet, lægge sig ned og rejse sig op, brægen.

4.11 Tilbageholdelsestid

Kvæg (slagtning): 22 dage.

Svin (slagtning): 13 dage.

Får (slagtning): 16 dage.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes til drægtige dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde, inden for 2 måneder forud for den forventede fødselsdato.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterica til systemisk brug, makrolider. ATCvet-kode: QJ01FA94.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tulathromycin er et semisyntetisk makrolid antimikrobielt stof, som stammer fra et fermenteringsprodukt. Det udskiller sig fra mange andre makrolider ved den lange virkningstid, som delvis skyldes de tre aminogrupper. Derfor er det tildelt den kemiske undergruppebetegnelse triamilid.

Makrolider er bakteriostatisk virkende antibiotika og hæmmer vigtige proteinbiosynteser via deres selektive binding til bakterielt ribosomalt RNA. De virker ved at stimulere spaltningen af peptidyl-tRNA fra ribosomerne under translokationsprocessen.

Tulathromycin besidder *in vitro* aktivitet mod *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*, samt mod *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*, der er de patogene bakterier, som oftest forårsager luftvejsinfektioner hos henholdsvis kvæg og svin. Forhøjede værdier af den mindste hæmmende koncentration (MIC) er fundet i nogle isolater af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro*-aktivitet er påvist mod *Dichelobacter nodosus* (virulent), som er det bakterielle patogen, der oftest forårsager smitsom pododermatitis (klovsyge) hos får.

Tulathromycin er også aktivt *in vitro* mod *Moraxella bovis*, den patogene bakterie, som oftest forårsager infektiøs bovin keratokonjunktivitis (IBK).

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastsat de kliniske grænseværdier for tulathromycin over for *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni*, der stammer fra luftvejene hos kvæg, og *P. multocida* og *B. bronchiseptica*, der stammer fra luftvejene hos svin, som ≤ 16 µg/ml følsom og ≥ 64 µg/ml resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til ≤ 64 µg/ml. CLSI har også udgivet kliniske grænseværdier for tulathromycin baseret på en disk diffusionstestmetode (CLSI-dokument VET08, 4. udg., 2018). Der er ingen tilgængelige kliniske grænseværdier for *H. parasuis*. Hverken EUCAST eller CLSI har udviklet standardmetoder for test af antibakterielle stoffer mod veterinære *Mycoplasma* arter, og derfor er der ikke fastsat nogen fortolkningskriterier.

Resistens over for makrolider kan udvikles ved mutationer i gener, der koder for ribosomalt RNA (rRNA) eller nogle ribosomale proteiner; ved enzymatisk modifikation (metylering) af det specifikke 23S rRNA, hvilket ofte giver krydsresistens med lincosamider og gruppe B-streptograminer (MLS_B-resistens); ved enzymatisk inaktivering eller ved makrolid efflux. MLS_B-resistens kan være konstitutiv eller inducibel. Resistens kan være kromosomal- eller plasmid-kodet og kan blive overført i forbindelse med transposomer plasmider, integrerede og konjugerende elementer. Derudover forstærkes *Mycoplasmas* genomiske plasticitet af den horisontale overførsel af store kromosomale fragmenter.

Ud over dets antimikrobielle egenskaber udviser tulathromycin immunmodulerende og antiinflammatoriske virkninger i eksperimentelle studier. I polymorfonukleære celler (PMN'er, neutrofile granulocytter) hos både kvæg og svin fremmer tulathromycin apoptose (programmeret celledød) og nedbrydning af apototiske celler af makrofager. Det nedsætter produktionen af de pro-inflammatoriske mediatorer leukotrien B₄ og CXCL-8 og inducerer produktionen af det antiinflammatoriske og pro-opløsende lipid lipoxin A₄.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Hos kvæg var den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkel subkutan dosis af 2,5 mg pr. kg legemsvægt karakteriseret ved hurtig og omfattende absorption efterfulgt af en høj fordeling og langsom udskillelse. Den maksimale plasmakonzentration ($C_{\max}$) var ca. 0,5 µg/ml. Dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering ($T_{\max}$). Koncentrationer af tulathromycin i lungehomogenat var betydeligt højere end i plasma. Der er en stærk evidens for en betydelig akkumulation af tulathromycin i neutrofile granulocytter og alveolære makrofager. Imidlertid er *in vivo* koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungen ikke kendt. Maksimale koncentrationer i plasma blev efterfulgt af en langsom udskillelse med en tilsyneladende halveringstid ($t_{1/2}$) på 90 timer. Plasmaproteinbindingen var lav, omkring 40 %. Fordelingsvolumen ved *steady-state* (V_{ss}) bestemt efter intravenøs indgift var 11 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter subkutan indgift hos kvæg var ca. 90 %.

Hos svin var den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkelt intramuskulær dosis af 2,5 mg pr. kg legemsvægt, karakteriseret ved hurtig og omfattende absorption efterfulgt af en høj fordeling og langsom udskillelse. Den maksimale plasmakonzentration ($C_{\max}$) var ca. 0,6 µg/ml. Dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering ($T_{\max}$).

Koncentrationer af tulathromycin i lungehomogenat var betydeligt højere end i plasma. Der er en stærk evidens for en betydelig akkumulation af tulathromycin i neutrofile granulocytter og alveolære makrofager. Imidlertid er *in vivo* koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungen ikke kendt. Maksimale koncentrationer i plasma blev efterfulgt af en langsom udskillelse med en tilsyneladende halveringstid ($t_{1/2}$) på ca. 91 timer. Plasmaproteinbindingen var lav, omkring 40 %. Fordelingsvolumen ved *steady-state* (V_{ss}) bestemt efter intravenøs indgift var 13,2 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær indgift hos svin var ca. 88 %.

Hos får var den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkelt intramuskulær dosis af 2,5 mg/kg legemsvægt opnået ved en maksimal plasmakonzentration ($C_{\max}$) på 1,19 µg/ml på ca. 15 minutter ($T_{\max}$) efter dosering, og halveringstiden ($t_{1/2}$) var 69,7 timer. Plasmaproteinbindingen var ca. 60-75 %. Fordelingsvolumen ved *steady-state* (V_{ss}) bestemt efter intravenøs indgift var 31,7 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær indgift hos får var 100 %.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Monothioglycerol
Propylenglycol
Citronsyre

Saltsyre, fortyndet
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgpakning: 2 år.
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Type I hætteglas af klart glas med en fluoropolymercoated chlorobutyl prop og aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser:

Papæske med 1 hætteglas med 50 ml
Papæske med 1 hætteglas med 100 ml
Papæske med 1 hætteglas med 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/20/263/001-003

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03/12/2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.