

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

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele	Kvantitativ sammensætning, hvis oplysningen er vigtig for korrekt administration af veterinærlægemidlet
Monothioglycerol	5 mg
Propylenglycol	
Citronsyre	
Saltsyre, fortyndet	
Natriumhydroxid (til pH-justering)	
Vand til injektionsvæsker	

Klar, farveløs til let gul opløsning.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg, svin og får.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, 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*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal konstateres, inden veterinærlægemidlet anvendes.

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

Svin:

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal konstateres, inden veterinærlægemidlet 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.

3.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof, over for antibiotika af makrolidgruppen eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

3.4 Særlige advarsler

Der er påvist krydsresistens mellem tulathromycin og andre makrolider over for målpatogenet/-patogenerne. Brugen af veterinærlægemidlet skal nøje overvejes, når resistensbestemmelse har påvist resistens over for tulathromycin, da virkningen i så fald kan være nedsat. Må ikke administreres samtidig med antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme såsom andre makrolider og lincosamider.

Får:

Virkingen af antimikrobiel behandling af klovtsyge kan nedsættes af andre faktorer såsom våde omgivelser såvel som uhensigtsmæssig bedriftsledelse. Behandling af klovtsyge bør derfor foretages sammen med andre redskaber til besætningsstyring som f.eks. at sørge for tørre omgivelser.

Antibiotikabehandling af godartet klovtsyge anses ikke for hensigtsmæssigt. Tulathromycin har vist begrænset virkning hos får med svære kliniske tegn eller kronisk klovtsyge og bør derfor kun gives i et tidligt stadie af klovtsyge.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Brugen af veterinærlægemidlet skal baseres på identifikation og resistensbestemmelse af målpatogenet/-patogenerne. Hvis det ikke er muligt, bør behandlingen baseres på epidemiologisk information og kendskab til målpatogenernes følsomhed på bedriftsniveau eller på lokalt/regionalt plan.

Brugen af præparatet skal finde sted i henhold til den officielle nationale og regionale politik om antimikrobielle midler.

Der bør anvendes et antibiotikum med en mindre risiko for antimikrobiel resistensudvælgelse (lavere AMEG-kategori) som førstevalgsbehandling, hvis resistenstestning tyder på, at denne tilgang sandsynligvis har en virkning.

Hvis der forekommer en overfølsomhedsreaktion, bør der øjeblikkeligt gives passende behandling.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:

Tulathromycin er irriterende for øjnene. I tilfælde af utilsigtet 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 utilsigtet kontakt med huden ved hændeligt uheld, bør det berørte område vaskes omgående med sæbe og vand.

Vask hænder efter brug.

I tilfælde af utilsigtet 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.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Kvæg:

Meget almindelig (>1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Hævelse på injektionsstedet ¹ , Fibrose på injektionsstedet ¹ , Blødninger på injektionsstedet ¹ , Ødemer på injektionsstedet ¹ , Reaktioner på injektionsstedet ² , Smerter på injektionsstedet ³
---	--

¹ Kan vedvare i op til 30 dage.

² Reversible ændringer af kongestion.

³ Forbigående

Svin:

Meget almindelig (>1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Reaktioner på injektionsstedet ^{1,2} , Fibrose på injektionsstedet ¹ , Blødninger på injektionsstedet ¹ , Ødemer på injektionsstedet ¹
---	--

¹ Kan vedvare i op til 30 dage.

² Reversible ændringer af kongestion.

Får:

Meget almindelig (>1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Ubehag ¹
---	---------------------

¹ Forbigående, forsvinder inden for få minutter: hovedrystning, gubben på injektionsstedet, viger baglæns.

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit/risk-forholdet.

Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske virkninger.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

3.9 Administrationsveje og dosering

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 bør legemsvægten beregnes så nøjagtigt som muligt.

Det anbefales at benytte en aspirationskanyle eller multidosissprøjte ved gentagne udtag fra beholderen for at undgå overdreven gennemhulning af proppen. Proppen kan perforeres op til 25 gange.

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

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, hovedrytning, skraben 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 vokaliseringen 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, hovedrytning, gubben på injektionsstedet, lægge sig ned og rejse sig op, brægen.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Kvæg (kød og indvolde): 22 dage.

Svin (kød og indvolde): 13 dage.

Får (kød og indvolde): 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 fødsel.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode: QJ01FA94.

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

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 mikrog/ml følsom og ≥ 64 mikrog/ml resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til ≤ 64 mikrog/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 proinflammatoriske mediatorer leukotrien B4 og CXCL-8 og inducerer produktionen af det antiinflammatoriske og pro-opløsende lipid lipoxin A4.

4.3 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 plasmakoncentration (C_{\max}) var ca. 0,5 mikrog/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 plasmakoncentration (C_{\max}) var ca. 0,6 mikrog/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 plasmakoncentration (C_{\max}) på 1,19 mikrog/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%.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 2 år.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsforhold for dette veterinærlægemiddel.

5.4 Den indre emballages art og indhold

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

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.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dechra Regulatory B.V.

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/2/20/263/001-003

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 03/12/2020

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

MM/ÅÅÅÅ

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen.