

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar:

Tulatromicin 100 mg/ml

Pomoćna tvar:

Monotioglicerol 5 mg/ml

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra bezbojna do žućkasta otopina.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Goveda, svinje i ovce

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Goveda

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti goveda (*engl.* BRD) uzrokovane bakterijama *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i mikoplazmom *Mycoplasma bovis* osjetljivima na tulatromicin. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini.

Liječenje zaraznog keratokonjunktivitisa goveda (*engl.* IBK) uzrokovanog bakterijom *Moraxella bovis* osjetljivom na tulatromicin.

Svinje

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja (*engl.* SRD) uzrokovane bakterijama i mikoplazmama: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* osjetljivima na tulatromicin. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti unutar 2 - 3 dana.

Ovce

Liječenje ranih faza zaraznog pododermatitisa (zarazne šepavosti ovaca) povezanog sa zarazom *Dichelobacter nodosus* koje zahtijeva sustavnu terapiju.

4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Javlja se unakrižna rezistencija na druge makrolide. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

Ovce:

Učinkovitost antimikrobnog liječenja zarazne šepavosti ovaca može se smanjiti drugim faktorima, kao što su vlažni okolišni uvjeti i neodgovarajuće upravljanje farmom. Liječenje zarazne šepavosti ovaca stoga treba poduzeti zajedno s drugim mjerama za upravljanje stadom, na primjer osiguravanje suhog okruženja.

Antibiotska terapija benigne zarazne šepavosti ovaca ne smatra se prikladnom. Tulatromicin je pokazao ograničenu učinkovitost u ovaca s težim kliničkim znakovima ili kronične zarazne šepavosti ovaca, pa ga stoga treba dati samo u ranoj fazi zarazne šepavosti ovaca.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Primjenu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinja. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na lokalnim (na razini regije, farme) epizootiološkim podacima o osjetljivosti ciljne bakterije.

Kod primjene proizvoda u obzir bi trebalo uzeti službene, nacionalne i regionalne antimikrobne smjernice. Korištenje proizvoda koje nije u skladu s uputama danim u SPC-u može povećati prevalenciju bakterija rezistentnih na tulatromicin i može smanjiti učinkovitost liječenja s drugim makrolidima, linkozamidima i sa streptogramima iz skupine B zbog moguće pojave unakrižne rezistencije.

Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Tulatromicin iritira oči. U slučaju nehotečajnog izlaganja oka tulatromicinu, odmah isperite oči čistom vodom.

Tulatromicin može uzrokovati preosjetljivost u kontaktu s kožom, što za posljedicu ima, primjerice, crvenilo kože (eritem) i/ili dermatitis. U slučaju nehotečajnog prolijevanja po koži, odmah isperite sapunom i vodom.

Operite ruke nakon primjene.

U slučaju nehotečajnog samoinjiciranja, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon slučajnog izlaganja (prepoznaje se po npr.: svrbežu, otežanom disanju, koprivnjači, oticanju lica, mučnini, povraćanju) treba primijeniti odgovarajuću terapiju. Odmah zatražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Subkutana primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda kod goveda često uzrokuje prolazne bolne reakcije i lokalne otekline na mjestu injiciranja koje mogu potrajati do 30 dana. Takve reakcije nisu uočene kod svinja ili ovaca nakon intramuskularne primjene.

Patomorfološke reakcije na mjestu injiciranja (uključujući reverzibilne promjene kongestije, edeme, fibroze i krvarenja) vrlo su česte u goveda i svinja približno do 30 dana nakon injiciranja.

Nakon intramuskularne primjene u ovaca vrlo su učestali sljedeći znakovi nelagode koji su prolazni (tresenje glavom, trljanje mjesta primjene, povlačenje / odmicanje unatrag). Znakovi nestaju u roku od nekoliko minuta.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima nisu dala nikakve dokaze teratogenog, fetotoksičnog ili maternotoksičnog učinka. Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena tijekom graviditeta i laktacije. Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Goveda

Subkutana primjena.

Pojedinačna subkutana injekcija od 2,5 mg tulatromicina po kilogramu tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/40 kg tjelesne težine). Prilikom liječenja goveda težih od 300 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 7,5 ml.

Svinje

Intramuskularna primjena.

Pojedinačna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina po kilogramu tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/40 kg tjelesne težine) u vrat.

Pri liječenju svinja težih od 80 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 2 ml.

U slučaju bolesti dišnih puteva preporučuje se liječiti životinje u ranim stadijima bolesti i procijeniti reakciju na liječenje unutar 48 sati nakon injiciranja. Ako klinički znakovi respiratornih bolesti potraju, pogoršaju se ili se vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Ovce

Intramuskularna upotreba.

Pojedinačna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina po kilogramu tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/40 kg tjelesne težine) u vrat.

Da bi se osiguralo pravilno doziranje, potrebno je što preciznije odrediti tjelesnu težinu kako bi se izbjeglo davanje premalene doze. Za višestruko korištenje bočice, savjetuje se uporaba posebne igle za navlačenje ili automatske štrcaljke kako bi se izbjeglo prekomjerno probadanje čepa.

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Kod goveda predoziranih trostrukom, peterostrukom ili deseterostrukom preporučenom dozom uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju nelagodi na mjestu injiciranja i uključuju nemir, tresenje glavom, kopanje zemlje papkom i kratkotrajni gubitak apetita. Blaga degeneracija miokarda primijećena je kod goveda koja su primila peterostruku do šesterostruku preporučenu dozu.

Kod odojaka od približno 10 kg koji su dobili trostruku ili peterostruku terapijsku dozu uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju boli na mjestu injiciranja i uključuju pretjerano glasanje i nemir. Uočena je i šepavost ako je injekcija ubrizgana u stražnji ekstremitet.

U janjadi (starih približno 6 tjedana), prilikom doziranja od tri ili pet puta veće doze od preporučene, zabilježeni su prolazni znakovi pripisani nelagodi na mjestu injiciranja, što uključuje hodanje unatrag, tresenje glavom, trljanje mjesta ubrizgavanja, ležanje i ustajanje, blejanje.

4.11 Karencija(e)

Goveda (meso i jestive iznutrice): 22 dana.

Svinje (meso i jestive iznutrice): 13 dana.

Ovce: (meso i jestive iznutrice): 16 dana.

Nije odobrena primjena kod životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

Ne primjenjivati na gravidnim životinjama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku upotrebu, u roku od 2 mjeseca od očekivanog poroda.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski proizvodi za sustavnu upotrebu, makrolidi.
ATCvet kod: QJ01FA94.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Tulatromicin je polusintetičko makrolidno antimikrobno sredstvo koje potječe od produkta fermentacije. Razlikuje se od mnogih drugih makrolida po tome što ima dugotrajno djelovanje koje je, djelomično, rezultat njegovih triju amino skupina; stoga je razvrstan u podskupinu triamilida.

Makrolidi su antibiotici koji djeluju bakteriostatski i inhibiraju biosintezu esencijalnih bjelančevina uslijed njihova selektivnog vezanja na bakterijsku ribosomsku RNK. Djeluju stimulacijom disocijacije peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv bakterija i mikoplazmi: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, te *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, bakterijskih patogena koji su najčešće povezani s respiratornim bolestima goveda, odnosno svinja. Povišene vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) pronađene su u nekim izolatima *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Kod *in vitro* djelovanja protiv *Dichelobacter nodosus* (vir), dokazano je, da je bakterijski patogen najčešće povezan sa zaraznim pododermatitisom (zarazna šepavost) u ovaca.

Tulatromicin također ima *in vitro* djelovanje protiv *Moraxella bovis*, bakterijskog patogena koji je najčešće povezan sa zaraznim keratokonjunktivitisom goveda (IBK).

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) odredio je granične vrijednosti tulatromicina za kliničke slučajeve infekcije s *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni*, podrijetlom iz dišnog sustava goveda, i s *P. multocida* i *B. bronchiseptica*, podrijetlom iz dišnog sustava svinja, koje iznose ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ za osjetljive izolate, a ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ za rezistentne. Za *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost za osjetljivost iznosi ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. CLSI je objavio granične vrijednosti tulatromicina na temelju metode difuzije diska (dokument VET08 CLSI-a, 4. izdanje, 2018.). Nisu dostupne granične vrijednosti za *H. parasuis*. Ni Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje

antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

Rezistencija na makrolide može se razviti mutacijom u genima koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine; enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što općenito pobuđuje križnu rezistenciju s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLS_B rezistencija); enzimskom inaktivacijom; ili makrolidnim efluksom. MLS_B rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti kromosomska ili kodirana plazmidima i može se prenijeti ako je povezana s transpozonima, plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. Uz to, genomskoj plastičnosti mikoplazmi pridonosi horizontalni prijenos velikih kromosomskih fragmenata.

Osim njegovih antimikrobnih svojstava, eksperimentalna ispitivanja pokazala su i imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje tulatromicina. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofilni) goveda i svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i klirens apoptoze stanica pomoću makrofaga. Smanjuje proizvodnju proupalnog medijatora leukotriena B4 i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnog lipida koji pospješuje smanjenje upale, lipoksina A4.

5.2 Farmakokinetički podaci

Kada je tulatromicin primijenjen govedima kao pojedinačna subkutana doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil bio karakteriziran vrlo brzo i ekstenzivnom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,5 µg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavne izloženosti s prividnim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od 90 sati u plazmi. Vežanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40%. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 11 L/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon subkutane primjene u goveda bila je približno 90%.

Kada je tulatromicin primijenjen na svinjama kao pojedinačna intramuskularna doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil također bio karakteriziran vrlo brzo i ekstenzivnom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,6 µg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavne izloženosti s prividnim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od približno 91 sata u plazmi. Vežanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40%. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 13,2 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene na svinjama bila je približno 88%.

U ovaca, farmakokinetički profil tulatromicina primijenjenog u 1 dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine intramuskularnim putem, maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) od 1,19 µg/ml postiže unutar 15 minuta (T_{max}) nakon primjene, te mu eliminacijski poluživot ($T_{1/2}$) iznosi 69,7 sati. Vežanje proteina plazme iznosilo je otprilike 60 - 75%. Nakon intravenoznog doziranja volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) bio je 31,7 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene u ovaca iznosila je 100%.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Monotioglicerol
Propilen glikol

Limunska kiselina
Klorovodična kiselina
Natrijev hidroksid
Voda za injekcije

6.2 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Primarno pakovanje: staklena bočica tipa I s klorobutil-gumenim čepom obloženim fluoropolimerom i s aluminijskom kapicom.

Veličina pakovanja: kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu.

Veličine bočica: 20 ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml i 500 ml.

Bočice od 500 ml ne smiju se upotrebljavati za svinje i ovce.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere predostrožnosti za odlaganje neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIJA

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/001 (20 ml)
EU/2/03/041/002 (50 ml)
EU/2/03/041/003 (100 ml)
EU/2/03/041/004 (250 ml)
EU/2/03/041/005 (500 ml)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11/11/2003.

Datum posljednjeg produljenja odobrenja: 19/09/2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove (<http://www.ema.europa.eu/>).

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar:

Tulatromicin 25 mg/ml

Pomoćna tvar:

Monotioglicerol 5 mg/ml

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra bezbojna do žućkasta otopina.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Svinje.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja (*engl.* SRD) uzrokovane bakterijama i mikoplazmama: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae* i *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* osjetljivima na tulatromicin. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti za 2 - 3 dana.

4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Javlja se unakrižna rezistencija na druge makrolide. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Primjenu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinja. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na lokalnim (na razini regije, farme) epizootiološkim podacima o osjetljivosti ciljne bakterije.

Kod primjene proizvoda u obzir bi trebalo uzeti službene, nacionalne i regionalne antimikrobne smjernice. Korištenje proizvoda koje nije u skladu s uputama danim u SPC-u može povećati prevalenciju bakterija rezistentnih na tulatromicin i može smanjiti učinkovitost liječenja s drugim

makrolidima, linkozamidima i sa streptogramima iz skupine B zbog moguće pojave unakrižne rezistencije.

Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Tulatromicin iritira oči. U slučaju nehotičnog izlaganja oka, odmah isperite oči čistom vodom.

Tulatromicin može uzrokovati preosjetljivost u kontaktu s kožom, što za posljedicu ima, primjerice, crvenilo kože (eritem) i/ili dermatitis. U slučaju nehotičnog prolijevanja po koži, odmah isperite sapunom i vodom.

Operite ruke nakon primjene.

U slučaju nehotičnog samoinjiciranja odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon slučajnog izlaganja (prepoznaje se po npr.: svrbežu, otežanom disanju, koprivnjači, oticanju lica, mučnini, povraćanju), treba primijeniti odgovarajuću terapiju. Odmah zatražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Patomorfološke reakcije na mjestu injiciranja (uključujući reverzibilne promjene kongestije, edeme, fibroze i krvarenja) prisutne su približno do 30 dana nakon injiciranja.

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima nisu dala nikakve dokaze teratogenog, fetotoksičnog ili maternotoksičnog učinka. Neškodljivost tulatromicina tijekom graviditeta i laktacije nije utvrđena. Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Pojedinačna injekcija u mišić od 2,5 mg tulatromicina po kilogramu tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/10 kg tjelesne težine) u vrat.

Pri liječenju svinja težih od 40 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 4 ml.

U slučaju bolesti dišnih puteva preporučuje se liječiti životinje u ranim stadijima bolesti i procijeniti reakciju na liječenje unutar 48 sati nakon injiciranja. Ako klinički znakovi respiratorne bolesti potraju, pogoršaju se ili se vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Da bi osigurali pravilno doziranje, potrebno je što preciznije odrediti tjelesnu težinu kako bi se izbjeglo davanje premalene doze. Za višestruko korištenje bočice, savjetuje se uporaba posebne igle za navlačenje ili automatske štrcaljke kako bi se izbjeglo prekomjerno probadanje čepa..

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Kod odojaka teških približno 10 kg koji su dobili trostruku ili peterostruku terapijsku dozu uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju boli na mjestu injiciranja i uključuju pretjerano glasanje i nemir. Uočena je i šepavost ako je injekcija ubrizgana u stražnji ekstremitet.

4.11 Karencija

Svinja (meso i jestive iznutrice): 13 dana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski proizvodi za sustavnu upotrebu, makrolidi.
ATCvet kod: QJ01FA94.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Tulatromicin je polusintetičko makrolidno antimikrobno sredstvo koje potječe od produkta fermentacije. Razlikuje se od mnogih drugih makrolida po tome što ima dugotrajno djelovanje koje je, djelomično, rezultat njegovih triju amino-skupina; stoga je razvrstan u podskupinu triamilida.

Makrolidi su antibiotici koji djeluju bakteriostatski i inhibiraju biosintezu esencijalnih bjelančevina uslijed njihova selektivnog vezanja na bakterijsku ribosomsku RNK. Djeluju stimulacijom disocijacije peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translukacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, bakterijskih patogena koji su najčešće povezani s respiratornim bolestima svinja. Povišena vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) pronađena je u nekim izolatima *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) odredio je granične vrijednosti tulatromicina za kliničke slučajeve infekcije s *P. multocida* i *B. bronchiseptica*, podrijetlom iz dišnog sustava svinja, koje iznose $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ za osjetljive izolate, a $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ za rezistentne. Za *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost za osjetljivost iznosi $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI je objavio granične vrijednosti tulatromicina na temelju metode difuzije diska (dokument VET08 CLSI-a, 4. izdanje, 2018.). Nisu dostupne granične vrijednosti za *H. parasuis*. Ni Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

Rezistentnost na makrolide može se razviti mutacijom u genima koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine; enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što općenito pobuđuje križnu rezistenciju s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLS_B rezistencija); enzimskom inaktivacijom; ili makrolidnim efluksom. MLS_B rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti kromosomska ili kodirana plazmidima i može se prenijeti ako je povezana s transpozonomi, plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. Uz to, genomskoj plastičnosti mikoplazmi pridonosi horizontalni prijenos velikih kromosomskih fragmenata.

Osim njegovih antimikrobnih svojstava, eksperimentalna ispitivanja pokazala su i imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje tulatromicina. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofili) svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i klirens apoptoze stanica pomoću makrofaga. Smanjuje proizvodnju proupalnog medijatora leukotriena B4 i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnog lipida koji pospješuje smanjenje upale, lipoksina A4.

5.2 Farmakokinetički podaci

Kada je tulatromicin bio primijenjen na svinjama kao pojedinačna intramuskularna doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil također bio karakteriziran vrlo brзом i ekstenzivnom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,6 $\mu\text{g/ml}$; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavne izloženosti s prividnim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od približno 91 sata u plazmi. Vežanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40%. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 13,2 L/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene na svinjama bila je približno 88%.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Monotioglicerol
Propilen glikol
Limunska kiselina
Klorovodična kiselina
Natrijev hidroksid
Voda za injekcije

6.2 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Primarno pakovanje: staklena bočica tipa I s klorobutil-gumenim čepom obloženim fluoropolimerom i s aluminijskom kapicom.

Veličina pakovanja: kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu.

Veličine bočica: 50 ml, 100 ml i 250 ml.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere predostrožnosti za odlaganje neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIJA

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/002 (50 ml)
EU/2/03/041/003 (100 ml)
EU/2/03/041/004 (250 ml)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11/11/2003.
Datum posljednjeg produljenja odobrenja: 19/09/2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove (<http://www.ema.europa.eu/>)

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET U POGLEDU OPSKRBE ILI PRIMJENE**
- C. IZVJEŠĆE O MRL**
- D. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije u promet

Draxxin 100 mg/ml:
FAREVA AMBOISE
Zone Industrielle,
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
FRANCUSKA

ili

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/n°
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
ŠPANJOLSKA

Draxxin 25 mg/ml:
Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIJA

ili

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/n°
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
ŠPANJOLSKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Veterinarsko-medicinski proizvod se izdaje na veterinarski recept.

C. IZVJEŠĆE O MRL

Djelatna tvar u Draxxinu je dozvoljena tvar kako je opisano u tablici 1 u Dodatku Uredbe Vijeća (EU) Br. 37/2010:

Farmakološki djelatna tvar	Marker rezidue	Životinjske vrste	MRL	Ciljna tkiva	Ostale odredbe	Terapijska klasifikacija
Tulatromicin	(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-ethyl-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,8,10,12,14-heksametil-11-[[3,4,6-trideoksi-	Ovce, koze	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Mišić Masno tkivo Jetra Bubreg	Nije za primjenu na životinjama čije mlijeko se koristi za ljudsku uporabu.	Antiinfektivni agensi/Antibiotici
		Goveda	300 µg/kg 200 µg/kg 4 500 µg/kg 3 000 µg/kg	Mišić Masno tkivo Jetra Bubreg		

	3-(dimetilamino)- β-D- ksiloheksopira- nosil]oksi]-1- oksa-6- azaciclopent-de- can-15-one izražen kao ekvivalenti tulatromicina	Svinje	800 µg/kg 300 µg/kg 4 000 µg/kg 8 000 µg/kg	Mišić Koža i masnoća u prirodnom omjeru Jetra Bubreg		
--	--	--------	--	--	--	--

Pomoćne tvari navedene u dijelu 6.1 SPC su ili dozvoljene tvari za koje je u tablici 1, Dodatka Uredbe Komisije (EU) br. 37/2010 navedeno da određivanje MRL nije nužno ili se smatra da se na njih ne primjenjuju odredbe Uredbe (EK) br. 470/2009 kada se primjenjuju u tim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

D. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Specifični zahtjevi farmakovigilancije:

Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR) treba ponovo podnositi putem šestomjesečnih izvješća (pokrivajući sva odobrena pakovanja proizvoda) u naredne dvije godine, nakon kojih slijede godišnja izvješća u sljedeće dvije godine, a nakon toga u trogodišnjim intervalima.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Kartonska kutija (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce
tulatromicin

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda, svinje i ovce

6. INDIKACIJA(E)

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Goveda: subkutana primjena.
Svinje i ovce: intramuskularna primjena.

Prije upotrebe pročitajte uputu.

8. KARENCIJA(E)

Karencija(e):
Meso i jestive iznutrice:
Goveda: 22 dana.
Svinje: 13 dana.
Ovce: 16 dana.

Nije odobrena primjena kod životinja u laktaciji koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.
Ne primjenjivati na gravidnim životinjama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku upotrebu, u roku od 2 mjeseca od očekivanog poroda.

9. POSEBNA UPOZORENJA, UKOLIKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja: 28 dana.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

13. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA“ I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i doseg djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIJA

16. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/001 (20 ml)
EU/2/03/041/002 (50 ml)
EU/2/03/041/003 (100 ml)
EU/2/03/041/004 (250 ml)

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot

PODACI NA VANJSKOM PAKOVANJU**Kartonska kutija (500 ml)****1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

Draxxin 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda
tulatromicin

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

500 ml

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda

6. INDIKACIJE**7. NAČIN I PUTOVI PRIMJENE**

Za subkutanu primjenu.
Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

Karencija:
Meso i jestive iznutrice: 22 dana.

Nije odobrena primjena na kravama u laktaciji koja proizvodi mlijeko za ljudsku uporabu.
Ne primjenjivati na gravidnim kravama ili junicama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku upotrebu, u roku od 2 mjeseca od očekivanog poroda.

9. POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja: 28 dana.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

13. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA“ I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI „ČUVATI IZVAN DOSEGA I POGLEDA DJECE“

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIJA

16. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/005

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot

PODACI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Kartonska kutija (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje
tulatromicin

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 25 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

50 ml
100 ml
250 ml

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje

6. INDIKACIJE**7. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE**

Za intramuskularnu primjenu.

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

Karencija:
Meso i jestive iznutrice: 13 dana.

9. POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 28 dana.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA**12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA**

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

13. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA“ I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI „ČUVATI IZVAN DOSEGA I POGLEDA DJECE“

Čuvati izvan doseg a i pogleda djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIJA

16. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/006 (50 ml)
EU/2/03/041/007 (100 ml)
EU/2/03/041/008 (250 ml)

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot

PODACI NA UNUTARNJEM PAKOVANJU

Bočica (100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce
tulatromicin



2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

100 ml

250 ml

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda, svinje i ovce

6. INDIKACIJE

7. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE

Goveda: s.c.
Svinja i ovce: i.m.

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

Karencija(e):
Meso i jestive iznutrice:
Goveda: 22 dana.
Svinje: 13 dana.
Ovce: 16 dana.

Nije odobrena primjena na životinjama u laktaciji koja proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

Ne primjenjivati na životinjama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku upotrebu, u roku od 2 mjeseca od očekivanog poroda.

9. POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 28 dana.

Jednom otvoren upotrijebiti do

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

13. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA“ I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI „ČUVATI IZVAN DOSEGA I POGLEDA DJECE“

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIJA

16. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/003 (100 ml)

EU/2/03/041/004 (250 ml)

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKOVANJU

Bočica (500 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 100 mg/ml otopina za injekciju za govedo
tulatromicin

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

500 ml

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Govedo

6. INDIKACIJE

7. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE

Za subkutanu primjenu.

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

Karencija:
Govedo (meso i jestive iznutrice): 22 dana.

Nije odobrena primjena na govedima u laktaciji koja proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.
Ne primjenjivati na gravidnim kravama ili junicama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku upotrebu, u roku od 2 mjeseca od očekivanog poroda.

9. POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 28 dana.

Jednom otvoren upotrijebiti do

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

13. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA“ I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI „ČUVATI IZVAN DOSEGA I POGLEDA DJECE“

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIJA

16. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/005

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKOVANJU

Bočica (100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje
tulatromicin

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 25 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

100 ml
250 ml

5. CILJNE VRSTE

Svinje

6. INDIKACIJE

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za intramuskularnu primjenu.

Prije upotrebe pročitati uputu.

8. KARENCIJA(E)

Karencija:
Meso i jestive iznutrice: 13 dana.

9. POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 28 dana.

Jednom otvoren, upotrijebiti do

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA**12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH
PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA****13. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA“ I UVJETI ILI OGRANIČENJA
U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE**

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI „ČUVATI IZVAN DOSEGA I POGLEDA DJECE“**15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIJA

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/007 (100 ml)

EU/2/03/041/008 (250 ml)

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot

**OSNOVNI PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKOVANJIMA**

Bočica (20 ml / 50 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce
tulatromicin



2. KOLIČINA DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU DOZA

20 ml

50 ml

4. PUT(EVI) PRIMJENE

Govedo: s.c.

Svinje i ovce: i.m.

5. KARENCIJA(E)

Karencija(e):

Meso i jestive iznutrice:

Goveda: 22 dana.

Svinje: 13 dana.

Ovce: 16 dana.

Nije za primjenu na životinjama čije mlijeko se koristi za ljudsku uporabu.

6. BROJ PROIZVODNE SERIJE

Lot

7. ROK VALJANOSTI

EXP

Jednom otvoren upotrijebiti do

8. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA“

Samo za primjenu na životinjama.

**OSNOVNI PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKOVANJIMA**

Bočica (50 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje
tulatromicin

2. KOLIČINA DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 25 mg/ml

3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU DOZA

50 ml

4. PUTEVI PRIMJENE

i.m.

5. KARENCIJA(E)

Karencija:
Meso i jestive iznutrice: 13 dana.

6. BROJ PROIZVODNE SERIJE

Lot

7. ROK VALJANOSTI

EXP
Jednom otvoren, upotrijebiti do

8. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA“

Samo za primjenu na životinjama.

B. UPUTA O VMP

UPUTA O VMP
Draxxin 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIJA

Proizvođači odgovorni za puštanje serije u promet:

FAREVA AMBOISE
Zone Industrielle,
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
FRANCUSKA

ili

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/nº
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
ŠPANJOLSKA

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce
Tulatromicin

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Tulatromicin	100 mg/ml
Monotioglicerol	5 mg/ml

Bistra bezbojna do žućkasta tekućina.

4. INDIKACIJE

Goveda

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti goveda (*engl.* BRD) uzrokovane bakterijama *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i mikoplazmom *Mycoplasma bovis* osjetljivima na tulatromicin. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini.

Liječenje zaraznog keratokonjunktivitisa goveda (*engl.* IBK) uzrokovanog bakterijom *Moraxella bovis* osjetljivom na tulatromicin.

Svinje

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja uzrokovane *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella*

bronchiseptica osjetljivima na tulatromicin. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti za 2 - 3 dana.

Ovce

Liječenje ranih faza zaraznog pododermatitisa (šepavosti) povezanog sa virulentnom *Dichelobacter nodosus* koje zahtijeva sustavnu terapiju.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

6. NUSPOJAVE

Subkutana primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda kod goveda često uzrokuje prolazne bolne reakcije i lokalne otekline na mjestu injiciranja koje mogu potrajati do 30 dana. Takve reakcije nisu uočene kod svinja i ovaca nakon intramuskularne primjene. Patomorfološke reakcije na mjestu injiciranja (uključujući reverzibilne promjene kongestije, edeme, fibroze i krvarenja) vrlo su česte približno 30 dana nakon injiciranja u goveda i svinja.

Nakon intramuskularne primjene u ovaca vrlo su učestali sljedeći znakovi nelagode koji su prolazni (tresenje glavom, trljanje mjesta injiciranja, povlačenje / odmicanje unatrag). Znakovi nestaju u roku od nekoliko minuta.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinja na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svog veterinara.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda, svinje i ovce



8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Goveda

2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/40 kg tjelesne težine).

Pojedinačna subkutana injekcija. Prilikom liječenja goveda težih od 300 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 7,5 ml.

Svinje

2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/40 kg tjelesne težine).

Pojedinačna intramuskularna injekcija u vrat. Pri liječenju svinja težih od 80 kg tjelesne težine, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 2 ml.

Ovce

2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/40 kg tjelesne težine).

Pojedinačna intramuskularna injekcija u vrat.

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

U slučaju bolesti dišnih puteva preporučuje se liječiti životinje u ranim stadijima bolesti i procijeniti reakciju na liječenje unutar 48 sati nakon injekcije. Ako klinički znakovi respiratorne bolesti potraju, pogoršaju se ili se vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Da bi se osiguralo pravilno doziranje, potrebno je što preciznije odrediti tjelesnu težinu kako bi se izbjeglo davanje premalene doze. Za višestruko korištenje bočice, savjetuje se uporaba posebne igle za navlačenje ili automatske štrcaljke kako bi se izbjeglo prekomjerno probadanje čepa.

10. KARENCIJA(E)

Goveda (meso i jestive iznutrice): 22 dana.

Svinje (meso i jestive iznutrice): 13 dana.

Ovce (meso i jestive iznutrice): 16 dana.

Nije odobrena primjena kod životinja u laktaciji koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu. Ne primjenjivati na gravidnim životinjama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku upotrebu, u roku od 2 mjeseca od očekivanog poroda.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Držati izvan pogleda i dosega djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtjeva nikakve posebne uvjete čuvanja. Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi poslije EXP.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja spremnika: 28 dana.

12. POSEBNA UPOZORENJA

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Javlja se unakrižna rezistencija na druge makrolide. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

Ovce:

Učinkovitost antimikrobnog liječenja zarazne šepavosti ovaca može se smanjiti drugim faktorima, kao što su vlažni okolišni uvjeti i neodgovarajuće upravljanje farmom. Liječenje zarazne šepavosti ovaca stoga treba poduzeti zajedno s drugim mjerama za upravljanje stadom, na primjer osiguravanje suhog okruženja.

Antibiotska terapija benigne zarazne šepavosti ovaca ne smatra se prikladnom. Tulatromicin je pokazao ograničenu učinkovitost u ovaca s težim kliničkim znakovima ili kronične zarazne šepavosti, pa ga stoga treba dati samo u ranoj fazi zarazne šepavosti ovaca.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Primjenu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinja. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na lokalnim (na razini regije, farme) epizootiološkim podacima o osjetljivosti ciljne bakterije.

Kod primjene proizvoda u obzir bi trebalo uzeti službene, nacionalne i regionalne antimikrobne smjernice. Korištenje proizvoda koje nije u skladu s uputama danim u SPC-u može povećati prevalenciju bakterija rezistentnih na tulatromicin i može smanjiti učinkovitost liječenja drugim makrolidima, linkozamidima i sa streptogramima iz skupine B zbog moguće pojave unakrižne rezistencije.

Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Tulatromicin iritira oči. Ako dođe do nehotičnog izlaganja oka, odmah isperite oči čistom vodom.

Tulatromicin može uzrokovati preosjetljivost u kontaktu s kožom, što za posljedicu ima, primjerice, crvenilo kože (eritem) i/ili dermatitis. U slučaju nehotičnog prolijevanja po koži, odmah isperite sapunom i vodom. Operite ruke nakon primjene.

U slučaju da se nehotice samoinjicira, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon slučajnog izlaganja (prepoznaje se po npr.: svrbežu, otežanom disanju, koprivnjači, oticanju lica, mučnini, povraćanju) treba primijeniti odgovarajuću terapiju. Odmah zatražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

Graviditet i laktacija:

Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima nisu dala nikakve dokaze teratogenog, fetotoksičnog ili maternotoksičnog učinka. Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena tijekom graviditeta i laktacije. Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinarara.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Nisu poznate.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Kod goveda predoziranih trostrukom, peterostrukom ili deseterostrukom preporučenom dozom uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju nelagodi na mjestu injiciranja i uključuju nemir, tresenje glavom, kopanje zemlje papkom i kratkotrajni gubitak apetita. Blaga degeneracija miokarda primijećena je kod goveda koja su primila peterostruku do šesterostruku preporučenu dozu.

Kod odojaka od približno 10 kg, koji su dobili trostruku ili peterostruku terapijsku dozu uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju boli na mjestu injiciranja i uključuju pretjerano glasanje i nemir. Uočena je i šepavost ako je injekcija ubrizgana u stražnji ekstremitet.

U janjadi (starih približno 6 tjedana), prilikom doziranja od tri ili pet puta veće doze od preporučene, zabilježeni su prolazni znakovi pripisani nelagodi na mjestu injiciranja, što uključuje hodanje unatrag, tresenje glavom, trljanje mjesta ubrizgavanja, ležanje i ustajanje, blejanje.

Inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Veterinarsko-medicinski proizvodi se ne smiju odlagati u otvorene vode ili kućni otpad. Pitajte vašeg veterinara ili farmaceuta kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu su dostupne na web stranici Europske agencije za lijekove (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. OSTALE INFORMACIJE

Tulatromicin je polusintetičko makrolidno antimikrobno sredstvo koje potječe od produkta fermentacije. Razlikuje se od mnogih drugih makrolida po tome što ima dugotrajno djelovanje koje je djelomično rezultat njegovih triju aminoskupina, stoga je razvrstan u podskupinu triamilida.

Makrolidi su antibiotici koji djeluju bakteriostatski i inhibiraju biosintezu esencijalnih bjelančevina uslijed njihova selektivnog vezanja na bakterijsku ribosomsku RNK. Djeluju stimulacijom disocijacije peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv bakterija i mikoplazme: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, te *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, bakterijskih patogena koji su najčešće povezani s respiratornim bolestima goveda, odnosno svinja. Povišene vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) pronađene su u nekim izolatima *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Kod *in vitro* djelovanja protiv *Dichelobacter nodosus* (vir), dokazano je, da je bakterijski patogen najčešće povezan sa zaraznim pododermatitisom (zarazna šepavost) u ovaca.

Tulatromicin također ima *in vitro* djelovanje protiv *Moraxella bovis*, bakterijskog patogena koji je najčešće povezan s zaraznim keratokonjunktivitisom goveda (IBK).

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) odredio je granične vrijednosti tulatromicina za kliničke slučajeve infekcije s *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni*, podrijetlom iz dišnog sustava goveda, i s *P. multocida* i *B. bronchiseptica*, podrijetlom iz dišnog sustava svinja, koje iznose ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ za osjetljive izolate, a ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ za rezistentne. Za *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost za osjetljivost iznosi ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. CLSI je objavio granične vrijednosti tulatromicina na temelju metode difuzije diska (dokument VET08 CLSI-a, 4. izdanje, 2018.). Nisu dostupne granične vrijednosti za *H. parasuis*. Ni Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

Rezistencija na makrolide može se razviti mutacijom u genima koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine; enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što općenito pobuđuje križnu otpornost s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLS_B rezistencija); enzimskom inaktivacijom; ili makrolidnim efluksom. MLS_B rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti kromosomska ili kodirana plazmidima i može se prenijeti ako je povezana s transpozonomima, plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. Uz to, genomskoj plastičnosti mikoplazmi pridonosi horizontalni prijenos velikih kromosomskih fragmenata.

Osim njegovih antimikrobnih svojstava, eksperimentalna ispitivanja pokazala su i imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje tulatromicina. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofilima) goveda i svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i klirens apoptoze stanica pomoću makrofaga. Smanjuje proizvodnju proupalnog medijatora leukotriena B4 i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnog lipida koji pospješuje smanjenje upale, lipoksina A4.

Kada je tulatromicin primijenjen na govedima kao pojedinačna subkutana doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil karakteriziran vrlo brзом i ekstenzivnom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,5 µg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog krila bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavne izloženosti s prividnim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od 90 sati u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40%. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 11 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon subkutane primjene u goveda bila je približno 90%.

Kada je tulatromicin primijenjen na svinjama kao pojedinačna intramuskularna doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil također karakteriziran vrlo brзом i ekstenzivnom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,6 µg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavne izloženosti s prividnim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od približno 91 sata u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40%. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 13,2 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene na svinjama bila je približno 88%.

U ovaca, farmakokinetički profil tulatromicina primjenjenog u 1 dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine intramuskularnim putem, maksimalnu koncentraciju u plazmi od 1,19 µg/ml postiže unutar 15 minuta (T_{max}) nakon primjene, te mu eliminacijski poluživot ($T_{1/2}$) iznosi 69,7 sati. Vezanje proteina plazme iznosilo je otprilike 60 - 75%. Nakon intravenoznog doziranja volumen raspodjele u mirnom u stanju ravnoteže (V_{ss}) bio je 31,7 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene u ovaca iznosila je 100%.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

Bočice od 500 ml ne smiju se upotrebljavati za svinje i ovce.

**UPUTA O VMP:
Draxxin 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje**

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIJA

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIJA

ili

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/nº
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
ŠPANJOLSKA

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje
Tulatromicin

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Tulatromicin	25 mg/ml
Monotioglicerol	5 mg/ml

Bistra bezbojna do žućkasta otopina za injekciju.

4. INDIKACIJA(E)

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja (*engl. SRD*) uzrokovane bakterijama i mikoplazmama: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* osjetljivima na tulatromicin. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti za 2 - 3 dana.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

6. NUSPOJAVE

Patomorfološke reakcije na mjestu injiciranja (uključujući reverzibilne promjene kongestije, edeme, fibroze i krvarenja) prisutne su približno do 30 dana nakon injiciranja.

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svog veterinara.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Pojedinačna intramuskularna injekcija od 2.5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/10 kg tjelesne težine) u vrat.

Pri liječenju svinja težih od 40 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto ne aplicira više od 4 ml.

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

U slučaju bolesti dišnih puteva preporučuje se liječiti životinje u ranim stadijima bolesti i procijeniti reakciju na liječenje unutar 48 sati nakon injiciranja. Ako klinički znakovi respiratorne bolesti potraju, pogoršaju se ili se vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Da bi se osiguralo pravilno doziranje, potrebno je što preciznije odrediti tjelesnu težinu kako bi se izbjeglo davanje premalene doze. Za višestruko korištenje bočice, savjetuje se uporaba posebne igle za navlačenje ili automatske štrcaljke kako bi se izbjeglo prekomjerno probadanje čepa.

10. KARENCIJA(E)

Meso i jestive iznutrice: 13 dana.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Držati izvan pogleda i dosega djece.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi poslije EXP.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja spremnika: 28 dana.

12. POSEBNA UPOZORENJA

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Javlja se unakrižna rezistencija na druge makrolide. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Primjenu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinja. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na lokalnim (na razini regije, farme) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljane bakterije.

Kod primjene proizvoda u obzir bi trebalo uzeti službene, nacionalne i regionalne antimikrobne smjernice. Korištenje proizvoda koje nije u skladu s uputama danim u SPC-u može povećati prevalenciju bakterija rezistentnih na tulatromicin i može smanjiti učinkovitost liječenja s drugim makrolidima, linkozamidima i sa streptogramima iz skupine B zbog moguće pojave unakrižne rezistencije.

Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Tulatromicin iritira oči. Ako dođe do nehotičnog izlaganja oka, odmah isperite oči čistom vodom.

Tulatromicin može uzrokovati preosjetljivost u kontaktu s kožom, što za posljedicu ima, primjerice, crvenilo kože (eritem) i/ili dermatitis. U slučaju nehotičnog prolijevanja po koži, odmah isperite sapunom i vodom.

Operite ruke nakon primjene.

U slučaju da se nehotice samoinjicira, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon slučajnog izlaganja (prepoznaje se po npr.: svrbežu, otežanom disanju, koprivnjači, oticanju lica, mučnini, povraćanju) treba primijeniti odgovarajuću terapiju. Odmah zatražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

Graviditet i laktacija:

Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima nisu dala nikakve dokaze teratogenog, fetotoksičnog ili maternotoksičnog učinka. Neškodljivost tulatromicina tijekom graviditeta i laktacije nije utvrđena. Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinarara.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Nisu poznate.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Kod odojaka od približno 10 kg koji su dobili trostruku ili peterostruku terapijsku dozu uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju boli na mjestu injiciranja i uključuju pretjerano glasanje i nemir. Uočena je i šepavost ako je injekcija ubrizgana u stražnji ekstremitet.

Inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Veterinarsko-medicinski proizvodi se ne smiju odlagati u otvorene vode ili kućni otpad.

Pitajte vašeg veterinarara ili farmaceuta kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu su dostupne na web stranici Europske agencije za lijekove (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. OSTALE INFORMACIJE

Tulatromicin je polusintetičko makrolidno antimikrobno sredstvo koje potječe od produkta fermentacije. Razlikuje se od mnogih drugih makrolida po tome što ima dugotrajno djelovanje koje je djelomično rezultat njegovih triju amino-skupina, stoga je razvrstan u podskupinu triamilida.

Makrolidi su antibiotici koji djeluju bakteriostatski i inhibiraju biosintezu esencijalnih bjelančevina uslijed njihova selektivnog vezanja na bakterijsku ribosomsku RNK. Djeluju stimulacijom disocijacije peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translukacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv bakterija i mikoplazme: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, bakterijskih patogena koji su najčešće povezani s respiratornim bolestima svinja. Povišene vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) pronađene su u nekim izolatima *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI*) odredio je granične vrijednosti tulatromicina za kliničke slučajeve infekcije s *P. multocida* i *B. bronchiseptica*, podrijetlom iz dišnog sustava svinja, koje iznose ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ za osjetljive izolate, ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ za rezistentne. Za *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost za osjetljivost iznosi ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. CLSI je objavio granične vrijednosti tulatromicina na temelju metode difuzije diska (dokument VET08 CLSI-a, 4. izdanje, 2018.). Nisu dostupne granične vrijednosti za *H. parasuis*. Ni Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

Rezistentnost na makrolide može se razviti mutacijom u genima koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine; enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što općenito pobuđuje križnu otpornost s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLS_B rezistentnost); enzimskom inaktivacijom; ili makrolidnim efluksom. MLS_B rezistentnost može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistentnost može biti kromosomska ili kodirana plazmidima i može se prenijeti ako je povezana s transpozonomima, plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. Uz to, genskoj plastičnosti mikoplazmi pridonosi horizontalni prijenos velikih kromosomskih fragmenata.

Osim njegovih antimikrobnih svojstava, eksperimentalna ispitivanja pokazala su i imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje tulatromicina. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofili) svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i klirens apoptoze stanica pomoću makrofaga. Smanjuje proizvodnju proupalnog medijatora leukotriena B4 i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnog lipida koji pospješuje smanjenje upale, lipoksina A4.

Kada je tulatromicin primijenjen na svinjama kao pojedinačna intramuskularna doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil također karakteriziran vrlo brзом i ekstenzivnom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,6 $\mu\text{g/ml}$; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavne izloženosti s prividnim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od približno 91 sata u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40%. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 13,2 L/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene na svinjama bila je približno 88%.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.