

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI DÝRALYFS

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgripi, svín og sauðfé

2. INNIHALDSLÝSING

Virk innihaldsefni:

Túlatrómycín 100 mg/ml

Hjálparefni:

Eintíóglýceról 5 mg/ml

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Tær litlaus eða gulleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Dýrategundir

Nautgripir, svín og sauðfé

4.2 Ábendingar fyrir tilgreindar dýrategundir

Nautgripir

Til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í nautgripum (bovine respiratory disease) af völdum *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* sem eru næmir fyrir túlatrómycíni. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en lyfið er notað.

Meðferð við smitandi hornhimnu- og tárubólgu í nautgripum (infectious bovine keratoconjunctivitis) af völdum *Moraxella bovis* sem er næmur fyrir túlatrómycíni.

Svín

Ætlað til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í svínum (swine respiratory disease) af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* sem eru næmir fyrir túlatrómycíni. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en lyfið er notað. Ekki á að nota dýrallyfið nema búist sé við að grísirnir þrói með sér sjúkdóminn innan 2-3 daga.

Sauðfé

Meðferð við fyrstu stigum fótrots (infectious pododermatitis) sem tengist meinvirkum stofnum *Dichelobacter nodosus* og þarfnast altækrar (systemic) meðferðar.

4.3 Frábendingar

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi gegn makrólíðasýklalyfjum eða einhverju hjálparefnanna.

4.4 Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund

Krossónæmi við aðra makrólíða kemur fyrir. Notið ekki samtímis sýklalyfjum með svipaða verkun, svo sem öðrum makrólíðum eða linkósamíðum.

Sauðfé:

Aðrir þættir geta dregið úr virkni meðferðar með sýklalyfjum við fótroti, svo sem rakt umhverfi og ófullnægjandi búskaparhættir. Því á að beita meðferð við fótroti samhliða öðrum búskaparháttum vegna hjarðarinnar, svo sem að tryggja þurrt umhverfi.

Ekki er talið viðeigandi að beita meðferð með sýklalyfjum við góðkynja fótroti. Túlatrómycín sýndi takmarkaða virkni hjá sauðfé með alvarleg klínísk einkenni eða langvinnt fótrot og á því aðeins að gefa lyfið á fyrstu stigum fótrots.

4.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum

Notkun lyfsins á að miðast við niðurstöður næmisprófana á bakteríum sem einangraðar eru úr dýrinu. Ef það er ekki mögulegt, á að byggja meðferð á staðbundnum (svæði, bændabýli) faraldsfræðilegum upplýsingum um næmi þeirra baktería sem um ræðir.

Taka skal tillit til opinberrar stefnu og stefnu sem gildir á hverjum stað um notkun sýklalyfja. Notkun dýrallyfsins á annan hátt en lýst er í leiðbeiningunum í Samantekt á eiginleikum lyfs getur aukið algengi baktería sem eru ónæmar fyrir túlatrómycín og dregið úr verkun meðferðar með öðrum makrólíðum, linkósamíðum og streptógramínunum úr flokki B, vegna hugsanlegs krossónæmis.

Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal veita viðeigandi meðferð án tafar.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið

Túlatrómycín ertir augu. Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu skal skola augun tafarlaust upp úr hreinu vatni.

Túlatrómycín getur valdið ofnæmi ef það kemst í snertingu við húð sem veldur t.d. roða í húð og/eða húðbólgu. Ef dýrallyfið berst á húð fyrir slysi skal þvo hana tafarlaust með sápu og vatni.

Þvoið hendur eftir notkun.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýrallyfinu fyrir slysi skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð eftir útsetningu fyrir slysi (sem kemur t.d. fram sem kláði, öndunarerfiðleikar, ofsakláði, þroti í andliti, ógleði, uppköst) skal veita viðeigandi meðferð. Leitið tafarlaust læknishjálpar og sýnið læknum fylgiseðilinn eða merkmiðann.

4.6 Aukaverkanir (tíðni og alvarleiki)

Mjög algengt er að gjöf dýrallyfsins undir húð hjá nautgripum valdi skammvinnnum verk og staðbundnum þrota á stungustað sem getur verið til staðar í allt að 30 daga. Ekki er vítað til þess að lyfið valdi þannig aukaverkun hjá svínunum og sauðfé eftir gjöf í vöðva.

Aukaverkanir á vefi á stungustað (þar með talið afturkræf bólga, bjúgur, bandvefsmyndun og blæðingar) eru mjög algengar í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu hjá nautgripum og svínunum.

Tímabundin einkenni óþæginda (dýrið hristir hausinn, nuddar sér á stungustað, gengur aftur á bak) eru mjög algeng eftir inndælingu í vöðva hjá sauðfé. Þessi einkenni ganga til baka á nokkrum mínútum.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

- Mjög algengar (aukaverkanir koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum sem fá meðferð)
- Algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrum sem fá meðferð)
- Sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1.000 dýrum sem fá meðferð)
- Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 10.000 dýrum sem fá meðferð)
- Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 dýrum sem fá meðferð, þ.m.t. einstök tilvik)

4.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Rannsóknir á rottum og kaninum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmdir eða eiturvekanir á fóstur eða móður. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf. Eingöngu má nota lyfið að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis.

4.8 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar þekktar.

4.9 Skammtar og íkomuleið

Nautgripir

Til notkunar undir húð.

Stök inndæling undir húð 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml/40 kg líkamsþyngdar). Við meðhöndlun nautgripa sem vega meira en 300 kg skal skipta lyfjaskömmum þannig að aldrei skal gefa meira en 7,5 ml á sama stungustað.

Svín

Til notkunar í vöðva.

Stök inndæling í vöðva 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml/40 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Við meðhöndlun svína sem vega meira en 80 kg skal skipta lyfjaskömmum þannig að aldrei skal gefa meira en 2 ml á sama stungustað.

Fyrir sérhvern öndunarfærasjúkdóm er mælt með að meðhöndla dýrin í upphafi sjúkdómsins og meta svörunina við meðferðinni 48 klukkustundum eftir inndælingu. Ef klínísk einkenni öndunarfærasjúkdómsins eru enn til staðar eða versna eða afturför verður, á að breyta meðferð og nota annað sýklalyf og halda henni áfram þar til klínísk einkenni hverfa.

Sauðfé

Til notkunar í vöðva.

Stök inndæling í vöðva 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml/40 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Til að tryggja rétta skömmun skal líkamsþyngd ákveðin eins nákvæmlega og kostur er til að komast hjá því að gefa of lítinn skammt. Þegar stungið er á hettuglasið oftast en einu sinni, er mælt með að nota sögnál eða fjölskammta sprautu til að koma í veg fyrir óhóflega götun gúmmítappans.

4.10 Ofskömmun (einkenni, bráðameðferð, móteitur) ef þörf krefur

Nautgripir sem fengu þre-, fimm- eða tífaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í óróleika, höfuðhristingi, krafsi í jörðina og minnkaðri fódurneyslu í stuttan tíma. Komið hefur fram væg hjartahrörnun hjá nautgripum sem fengu fimm- til sexfaldan ráðlagðan skammt.

Ungir grísir sem vógu ca. 10 kg og fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í hríni og óróleika. Einnig mátti taka eftir holti ef stungustaðurinn var á afturlöpp.

Lömb (u.þ.b. 6 vikna gömul), sem fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt, sýndu tímabundin einkenni sem voru talin tengjast óþægindum á stungustað, þ.m.t. að dýrin gengu aftur á bak, hristu hausinn, nudduðu sér á stungustað, lögðust og stóðu upp á víxl, og voru jarmandi.

4.11 Biðtími fyrir afurðanýtingu

Nautgripir (kjöt og innmatur): 22 dagar.

Svín (kjöt og innmatur): 13 dagar.

Sauðfé (kjöt og innmatur): 16 dagar.

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneðis. Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneðis.

5. LYFJAFRÆÐILEGIR EIGINLEIKAR

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar, makrólíðar.
ATCvet flokkur: QJ01FA94

5.1 Lyfhrif

Túlatrómycín er hálfamtengt makrólíðasýklalyf sem á uppruna sinn að rekja til gerjunar. Það er ólíkt mörgum öðrum makrólíðum að því leyti að það verkar mjög lengi, að hluta til vegna þriggja amínóhópa; þess vegna hefur efnafræðilegi undirflokkurinn fengið viðurnefnið tríamílíð.

Makrólíðar eru bakteríuhemjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast sértækt við sýkla-ríbósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídýl-tRNA frá ríbósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómycín verkar *in vitro* gegn *Mannheima haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* auk *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*, en það eru algengustu sjúkdómsvaldandi sýklar sem tengjast öndunarfærasjúkdómi, bæði hjá nautgripum og svínum, tilgreint í sömu röð. Hækkaður lágmarks heftistyrkur (MIC) hefur fundist hjá nokkrum stofnum af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Sýnt hefur verið fram á virkni gegn *Dichelobacter nodosus* (*vir*), sýklinum sem oftast tengist smitandi fótroti, hjá sauðfé *in vitro*.

Túlatrómycín verkar einnig *in vitro* gegn *Moraxella bovis*, algengasta sjúkdómsvaldandi sýklinum sem tengist smitandi hornhimnu- og tárubólgu í nautgripum.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hefur skilgreint klínísk næmismörk (breakpoints) fyrir túlatrómycín við meðferð gegn *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni* úr öndunarfærum nautgripa og *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarfærum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 µg/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 µg/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarfærum svína voru næmismörk fyrir skilgreiningu stofna sem næmra ákvörðuð ≤ 64 µg/ml. CLSI hefur einnig skilgreint klínísk næmismörk fyrir túlatrómycín með skífuprófi (disk diffusion method) (CLSI skjal VET08, 4. útgáfa, 2018). Engin klínísk næmismörk hafa verið skilgreind fyrir *H. parasuis*. Hvorki EUCAST né CLSI hafa þróað staðlaðar aðferðir til prófunar sýklalyfja gegn *Mycoplasma* tegundum úr dýrum og engin viðmið hafa verið skilgreind fyrir túlkun.

Ónæmi fyrir makrólíðum getur myndast vegna stökkbreytinga í genum sem afrita ríbósóm RNA (rRNA) eða ríbósóm prótein; með ensím-breytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með linkósamíðum og B streptógramíns hópum (MLS_B ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensímum; eða með makrólíða útflæði. MLS_B ónæmi getur verið sívirk eða hvetjanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirfæranlegt ef það tengist stökklum (transposons), plasmíðum eða samþættandi og samtvinnandi þáttum (integrative and conjugative elements). Auk þess er erfðafræðilegur sveigjanleiki (genomic plasticity) *Mycoplasma* aukinn með láréttum flutningi (horizontal transfer) stórra litningabrota.

Auk þess að vera sýklalyf hefur túlatrómycín sýnt temprandi áhrif á ónæmiskerfið og bólgueyðandi áhrif í rannsóknum. Túlatrómycín stuðlar að stýrðum frumudauða (apoptosis) í kleyfkjarnafrumum (polymorphonuclear cells; daufkyrningar) hjá nautgripum og svínum og úthreinsun dauðra frumna með átrfnum. Það dregur úr framleiðslu bólguhvetjandi boðefnanna leukotríen B4 og CXCL-8 og örvar myndun fituefnisins lípoxíns A4, sem vinnur gegn bólgumyndun og flýtir fyrir að bólg gangi til baka.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti undir húð hjá nautgripum, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast af yfirgrípsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brothvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,5 míkrog/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (t_{max}). Þéttni túlatrómycín í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycíns í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækun á altækri útsetningu með helmingunartíma ($t_{1/2}$) heildarbrothvarfs u.þ.b. 90 klukkustundir í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40 %. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}), ákvarðað eftir gjöf lyfsins í æð, var 11 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf lyfsins undir húð hjá nautgripum var um það bil 90 %.

Lyfjahvörf túlatrómycíns hjá svínum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast einnig af yfirgrípsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brothvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,6 míkrog/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (t_{max}). Þéttni túlatrómycíns í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycíns í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækun á altækri útsetningu með helmingunartíma ($t_{1/2}$) heildarbrothvarfs u.þ.b. 91 klukkustund í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40 %. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}), ákvarðað eftir gjöf lyfsins í æð, var 13,2 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínum var um það bil 88 %.

Lyfjahvörf túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti í vöðva hjá sauðfé, 2,5 mg/kg líkamspunga, sýndu hámarksþéttni í plasma (C_{max}) sem nam 1,19 µg/ml og náðist á u.þ.b. 15 mínútum (t_{max}) eftir að skammturinn var gefinn; helmingunartími brothvarfs ($t_{1/2}$) var 69,7 klukkustundir. Binding við prótein í plasma var u.þ.b. 60-75%. Eftir gjöf lyfsins í bláæð var dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) 31,7 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf í vöðva hjá sauðfé var 100%.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Eintíóglýseról
Própýlenglýkól
Sítrónusýra
Saltsýra
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki sem skiptir máli

Ekki má blanda þessu dýrallyfi saman við önnur dýrallyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol dýrallyfsins í söluumbúðum: 3 ár.

Geymsluþol eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins.

6.5 Gerð og samsetning innri umbúða

Innri umbúðir: Hettuglös úr gleri af tegund I, með flúoropólýmerhúðuðum klórbútýlgúmmítappa og álinnsigli.

Pakkningastærð: Pappaaskja sem inniheldur eitt hettuglas.

Stærð hettuglasa: 20 ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml og 500 ml.

500 ml hettuglös má ekki nota handa svínunum og sauðfé.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýrallyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Farga skal ónotuðu dýrallyfi eða úrgangi vegna dýrallyfs í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11/11/2003

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19/09/2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (<http://www.ema.europa.eu/>)

TAKMARKANIR Á SÖLU, DREIFINGU OG/EDA NOTKUN

Á ekki við.

1. HEITI DÝRALYFS

Draxxin 25 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín

2. INNIHALDSLÝSING

Virk innihaldsefni:

Túlatrómýcín 25 mg/ml

Hjálparefni:

Eintíóglýceról 5 mg/ml

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Tær litlaus eða gulleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Dýrategundir

Svín

4.2 Ábendingar fyrir tilgreindar dýrategundir

Ætlað til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í svínunum (swine respiratory disease) af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* sem eru næmir fyrir túlatrómýcín. Staðfesta verður sjúkdómurinn í hópnum áður en lyfið er notað. Ekki á að nota dýrallyfið nema búist sé við að grísirnir þrói með sér sjúkdómurinn innan 2-3 daga.

4.3 Frábendingar

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi gegn makrólíða sýklalyfjum eða einhverju hjálparefnanna.

4.4 Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund

Krossónæmi við aðra makrólíða kemur fyrir. Notið ekki samtímis sýklalyfjum með svipaða verkun, svo sem öðrum makrólíðum eða linkósamíðum.

4.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum

Notkun lyfsins á að miðast við niðurstöður næmisprófana á bakteríum sem einangraðar eru úr dýrinu. Ef það er ekki mögulegt, á að byggja meðferð á staðbundnum (svæði, bændabýli) faraldsfræðilegum upplýsingum um næmi þeirra baktería sem um ræðir.

Taka skal tillit til opinberrar stefnu og stefnu sem gildir á hverjum stað um notkun sýklalyfja. Notkun dýrallyfsins á annan hátt en lýst er í leiðbeiningunum í Samantekt á eiginleikum lyfs getur aukið

algengi baktería sem eru ónæmar fyrir túlatrómycín og dregið úr verkun meðferðar með öðrum makrólíðum, linkósamíðum og streptógramínum úr flokki B, vegna hugsanlegs krossónæmis.

Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal veita viðeigandi meðferð án tafar.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið

Túlatrómycín ertir augu. Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu skal skola augun tafarlaust upp úr hreinu vatni.

Túlatrómycín getur valdið ofnæmi ef það kemst í snertingu við húð sem veldur t.d. roða í húð og/eða húðbólgu. Ef dýrallyfið berst á húð fyrir slysi skal þvo hana tafarlaust með sápu og vatni.

Þvoið hendur eftir notkun.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýrallyfinu fyrir slysi skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð eftir útsetningu fyrir slysi (sem kemur t.d. fram sem kláði, öndunarerfiðleikar, ofsakláði, þroti í andliti, ógleði, uppköst) skal veita viðeigandi meðferð. Leitið tafarlaust læknishjálpar og sýnið læknum fylgiseðilinn eða merkmiðann.

4.6 Aukaverkanir (tíðni og alvarleiki)

Aukaverkanir á vefi á stungustað (þar með talið afturkræf bólga, bjúgur, bandvefsmyndun og blæðingar) eru til staðar í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu.

4.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Rannsóknir á rottum og kaninum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmdir eða eiturvekanir á fóstur eða móður. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf. Eingöngu má nota lyfið að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis.

4.8 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar þekktar.

4.9 Skammtar og íkomuleið

Stök inndæling í vöðva 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml/10 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Við meðhöndlun svína sem vega meira en 40 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 4 ml á sama stungustað.

Fyrir sérhvern öndunarfærasjúkdóm er mælt með að meðhöndla dýrin í upphafi sjúkdómsins og meta svörunina við meðferðinni 48 klukkustundum eftir inndælingu. Ef klínísk einkenni öndunarfærasjúkdómsins eru enn til staðar eða versna eða afturför verður á að breyta meðferð og nota annað sýklalyf og halda henni áfram þar til klínísk einkenni hverfa.

Til að tryggja rétta skömmun skal líkamsþyngd ákveðin eins nákvæmlega og kostur er til að komast hjá því að gefa of lítinn skammt. Þegar stungið er á hettuglasið oftast en einu sinni, er mælt með að nota sögnál eða fjölskammta sprautu til að koma í veg fyrir óhóflega götun gúmmítappans.

4.10 Ofskömmun (einkenni, bráðameðferð, móteitur) ef þörf krefur

Ungir grísir sem vógu ca. 10 kg og fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í hríni og óróleika. Einnig mátti taka eftir holti ef stungustaðurinn var á afturlöpp.

4.11 Biðtími fyrir afurðanýtingu

Kjöt og innmat: 13 dagar

5. LYFJAFRÆÐILEGIR EIGINLEIKAR

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar, makrólíðar.

ATCvet flokkur: QJ01FA94

5.1 Lyfhrif

Túlatrómycín er hálfamtengt makrólíðasýklalyf sem á uppruna sinn að rekja til gerjunar. Það er ólíkt mörgum öðrum makrólíðum að því leyti að það verkar mjög lengi, að hluta til vegna þriggja amínóhópa; þess vegna hefur efnafræðilegi undirflokkurinn fengið viðurnefnið triamilið.

Makrólíðar eru bakteríuhamjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast sértækt við sýkla-ríbósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídýl-tRNA frá ríbósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómycín verkar *in vitro* gegn *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* en það eru algengustu sjúkdómsvaldandi sýklar sem tengjast öndunarfærasjúkdómi hjá svínum. Hækkaður lágmarks heftistyrkur (MIC) hefur fundist hjá nokkrum stofnum af *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hefur skilgreint klínísk næmismörk (breakpoints) fyrir túlatrómycín við meðferð gegn *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarfærum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarfærum svína voru næmismörk fyrir skilgreiningu stofna sem næmra ákvörðuð ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. CLSI hefur einnig skilgreint klínísk næmismörk fyrir túlatrómycín með skífuprófi (disk diffusion method) (CLSI skjal VET08, 4. útgáfa, 2018). Engin klínísk næmismörk hafa verið skilgreind fyrir *H. parasuis*. Hvorki EUCAST né CLSI hafa þróað staðlaðar aðferðir til prófunar sýklalyfja gegn *Mycoplasma* tegundum úr dýrum og engin viðmið hafa verið skilgreind fyrir túlkun.

Ónæmi fyrir makrólíðum getur myndast vegna stökkbreytinga í genum sem afrita ríbósóm RNA (rRNA) eða ríbósóm prótein; með ensimbreytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með línkósamíðum og B streptógramíns hópum (MLS_B ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensínum; eða með makrólíða útlæði. MLS_B ónæmi getur verið sívirkt eða hvetjanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirfæranlegt ef það tengist stökklum (transposons), plasmíðum eða samþættandi og samtvinnandi þáttum (integrative and conjugative elements). Auk þess er erfðafræðilegur sveigjanleiki (genomic plasticity) *Mycoplasma* aukinn með láréttum flutningi (horizontal transfer) stórra litningabrota.

Auk þess að vera sýklalyf hefur túlatrómycín sýnt temprandi áhrif á ónæmiskerfið og bólgueyðandi áhrif í rannsóknum. Túlatrómycín stuðlar að stýrðum frumudauða (apoptosis) í kleyfkjarnafrumum (polymorphonuclear cells; daufkyrningar) hjá svínum og úthreinsun dauðra frumna með átfrumum. Það dregur úr framleiðslu bólguhvetjandi boðefnanna leukotrín B4 og CXCL-8 og örvar myndun fituefnisins lípoxíns A4, sem vinnur gegn bólgumyndun og flýtir fyrir að bólga gangi til baka.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf túlatrómycins hjá svínum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamsþunga, einkennast af yfirgrípsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,6 mÍkróg/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (t_{max}). Þéttni túlatrómycins í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vÍsbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daukkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycín í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækun á altækri útsetningu með helmingunartÍma ($t_{1/2}$) heildarbrothvarfs u.þ.b. 91 klukkustund í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40 %. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}), ákvarðað eftir gjöf lyfsins í æð, var 13,2 l/kg. Aðgengi túlatrómycins eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínum var um það bil 88 %.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Eintíóglýseról
Própýlenglýkól
Sítrónusýra
Saltsýra
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki sem skiptir máli

Ekki má blanda þessu dýrallyfi saman við önnur dýrallyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Geymslupól dýrallyfsins í söluumbúðum: 3 ár.
Geymslupól eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins.

6.5 Gerð og samsetning innri umbúða

Innri umbúðir: Hettuglös úr gleri af tegund I, með flúoropólýmerhúðuðum klórbútýlgúmmítappa og álinnsigli.

Pakkningastærð: Pappaaskja sem inniheldur eitt hettuglas

Stærð hettuglasa: 50 ml, 100 ml og 250 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýrallyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Farga skal ónotuðu dýrallyfi eða úrgangi vegna dýrallyfs í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11/11/2003
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19/09/2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um dýralyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (<http://www.ema.europa.eu/>)

TAKMARKANIR Á SÖLU, DREIFINGU OG/EDA NOTKUN

Á ekki við.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. UPPLÝSINGAR UM HÁMARK DÝRALYFJALEIFA**
- D. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Draxxin 100 mg/ml:

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

Eða

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

Draxxin 25 mg/ml:

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

Eða

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Dýrallyfið er lyfseðilsskylt.

C. UPPLÝSINGAR UM HÁMARK DÝRALYFJALEIFA

Virka efnið í Draxxin er leyft innihaldsefni samkvæmt lýsingu í töflu 1 í viðaukanum við reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 37/2010:

Lyfjafræðilega virkt efni	Markefni lyfjaleifa	Dýra- tegundir	Hámark lyfjaleifa (MRL)	Markvefur	Önnur ákvæði	Flokkun eftir meðferð
Túlatrómýsín	(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-ethyl-3,4,10,13-tetrahydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one, tjáð sem túlatrómýsín jafngildi	Sauðfé, geitur	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Vöðvi Fituvefur Lifur Nýru	Ekki til notkunar fyrir mjólkandi dýr sé mjólkkin notuð til manneldis	Sýkingalyf/s ýklalyf
		Nautgripir	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Vöðvi Fituvefur Lifur Nýru		
		Svín	800 µg/kg 300 µg/kg 4000 µg/kg 8000 µg/kg	Vöðvi Húð + fita í eðlilegum hlutföllum Lifur Nýru		

Hjálparefnin sem talin eru upp í kafla 6.1 í samantekt á eiginleikum lyfsins eru ýmist leyfð innihaldsefni sem ekki þurfa gildi fyrir hámark lyfjaleifa samkvæmt töflu 1 í viðaukanum við reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 37/2010 eða talin falla utan reglugerðar (EB) nr. 470/2009 þegar þau eru notuð eins og í þessu dýrallyfi.

D. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Sérstök skilyrði um lyfjagát:

Áætlun um skil á samantektum um öryggi lyfsins (PSUR) (öll lyfjaform og styrkleikar lyfsins sem hafa markaðsleyfi) skal breytt þannig að þau verði á 6 mánaða fresti næstu tvö árin, síðan árlega í tvö ár og á þriggja ára fresti eftir það.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**Pappaaskja (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. HEITI DÝRALYFS**

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgrip, svín og sauðfé
túlatrómycin

2. VIRK(T) INNIHALDSEFNI

Túlatrómycin 100 mg/ml

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

4. PAKKNINGASTÆRÐ

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. DÝRATEGUND(IR)

Nautgripir, svín og sauðfé

6. ÁBENDING(AR)**7. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Nautgripir: Til notkunar undir húð.
Svín og sauðfé: Til notkunar í vöðva.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

8. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:
Kjöt og innmatur:
Nautgripir: 22 dagar.
Svín: 13 dagar.
Sauðfé: 16 dagar.

Dýralyfð er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.
Dýralyfð má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

9. SÉRSTÖK VARNADARORÐ EF ÞÖRF KREFUR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

10. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar

11. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

12. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR Á ÓNOTUÐUM LYFJUM EÐA ÚRGANGI, EF VIÐ Á

Förgun: Lesið fylgiseðil.

13. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“ OG SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN, EF VIÐ Á

Dýralyf. Lyfseðilsskilt.

14. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

15. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

16. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Pappaaskja (500 ml)

1. HEITI DÝRALYFS

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgripi
túlatrómýcin

2. VIRK(T) INNIHALDSEFNI

Túlatrómýcin 100 mg/ml

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

4. PAKKNINGASTÆRÐ

500 ml

5. DÝRATEGUND(IR)

Nautgripir

6. ÁBENDING(AR)

7. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

8. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:

Kjöt og innmatur: 22 dagar

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.

Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

9. SÉRSTÖK VARNADARORÐ EF ÞÖRF KREFUR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

10. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar.

11. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**12. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR Á ÓNOTUÐUM LYFJUM EÐA ÚRGANGI, EF VIÐ Á**

Förgun: Lesið fylgiseðil.

13. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“ OG SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN, EF VIÐ Á

Dýralyf. Lyfseðilsskylt.

14. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

15. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

16. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/2/03/041/005

17. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**Pappaaskja (50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. HEITI DÝRALYFS**

Draxxin 25 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín
túlatrómycin

2. VIRK(T) INNIHALDSEFNI

Túlatrómycin 25 mg/ml

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

4. PAKKNINGASTÆRÐ

50 ml
100 ml
250 ml

5. DÝRATEGUND(IR)

Svín

6. ÁBENDING(AR)**7. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í vöðva.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

8. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:

Kjöt og innmatur: 13 dagar

9. SÉRSTÖK VARNADARORÐ EF ÞÖRF KREFUR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

10. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar.

11. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**12. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR Á ÓNOTUÐUM LYFJUM EÐA ÚRGANGI, EF VIÐ Á**

Förgun: Lesið fylgiseðil.

13. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“ OG SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN, EF VIÐ Á

Dýralyf. Lyfseðilsskylt.

14. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

15. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

16. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

17. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Hettuglas (100 ml / 250 ml)

1. HEITI DÝRALYFS

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgrip, svín og sauðfé
túlatrómycin



2. VIRK(T) INNIHALDSEFNI

Túlatrómycin 100 mg/ml

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

4. PAKKNINGASTÆRÐ

100 ml

250 ml

5. DÝRATEGUND(IR)

Nautgripir, svín og sauðfé

6. ÁBENDING(AR)

7. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nautgripir: s.c.

Svín og sauðfé: i.m.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

8. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:

Kjöt og innmatur:

Nautgripir: 22 dagar.

Svín: 13 dagar.

Sauðfé: 16 dagar.

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.
Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

9. SÉRSTÖK VARNADARORÐ EF ÞÖRF KREFUR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

10. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar.
Rofna þakkingu skal nota fyrir

11. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

12. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR Á ÓNOTUÐUM LYFJUM EÐA ÚRGANGI, EF VIÐ Á

13. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“ OG SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN, EF VIÐ Á

Dýrallyf. Lyfseðilsskylt.

14. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

15. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

16. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

17. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Hettuglas (500 ml)

1. HEITI DÝRALYFS

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgripi
túlatrómýcin

2. VIRK(T) INNIHALDSEFNI

Túlatrómýcin 100 mg/ml

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

4. PAKKNINGASTÆRÐ

500 ml

5. DÝRATEGUND(IR)

Nautgripir

6. ÁBENDING(AR)

7. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

8. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:

Kjöt og innmatur: 22 dagar

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.

Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

9. SÉRSTÖK VARNADARORÐ EF ÞÖRF KREFUR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

10. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar
Rofna þakkingu skal nota fyrir

11. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**12. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR Á ÓNOTUÐUM LYFJUM EÐA ÚRGANGI, EF VIÐ Á****13. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“ OG SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN, EF VIÐ Á**

Dýralyf. Lyfseðilsskylt.

14. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“**15. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

16. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/2/03/041/005

17. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Hettuglas (100 ml / 250 ml)

1. HEITI DÝRALYFS

Draxxin 25 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín
túlatrómycin

2. VIRK(T) INNIHALDSEFNI

Túlatrómycin 25 mg/ml

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

4. PAKKNINGASTÆRÐ

100 ml
250 ml

5. DÝRATEGUND(IR)

Svín

6. ÁBENDING(AR)

7. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

8. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:

Kjöt og innmatur: 13 dagar

9. SÉRSTÖK VARNADARORÐ EF ÞÖRF KREFUR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

10. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar.

Rofna þakkingu skal nota fyrir

11. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**12. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR Á ÓNOTUÐUM LYFJUM EÐA ÚRGANGI, EF VIÐ Á****13. VARNADARORÐIN „DÝRUMLYF“ OG SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN, EF VIÐ Á**

Dýralyf. Lyfseðilsskylt.

14. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“**15. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

16. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

17. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á LITLUM INNRI UMBÚÐUM**Hettuglas (20 ml / 50 ml)****1. HEITI DÝRALYFS**

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgrip, svín og sauðfé
túlatrómycin

**2. MAGN VIRKS INNIHALDSEFNIS/VIRKRA INNIHALDSEFNA**

Túlatrómycin 100 mg/ml

3. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI SKAMMTA LYFJAFORM

20 ml

50 ml

4. ÍKOMULEID(IR)

Nautgripir: s.c.

Svín og sauðfé: i.m.

5. BIÐTÍMI VEGNA AFURÐANÝTINGAR

Biðtími:

Kjöt og innmatur:

Nautgripir: 22 dagar.

Svín: 13 dagar.

Sauðfé: 16 dagar.

Dýralyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.

6. LOTUNÚMER

Lot

7. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Rofna pakkningu skal nota fyrir

8. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á LITLUM INNRI UMBÚÐUM
(50 ml)

1. HEITI DÝRALYFS

Draxxin 25 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín
túlatrómycin

2. MAGN VIRKS INNIHALDSEFNIS/VIRKRA INNIHALDSEFNA

Túlatrómycin 25 mg/ml

**3. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI SKAMMTA
LYFJAFORM**

50 ml

4. ÍKOMULEIÐ(IR)

i.m.

5. BIÐTÍMI VEGNA AFURÐANÝTINGAR

Biðtími:
Kjöt og innmatur: 13 dagar

6. LOTUNÚMER

Lot

7. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Rofna pakkningu skal nota fyrir

8. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

B. FYLGISEDILL

FYLGISEDILL:
Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgripi, svín og sauðfé

1. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA OG ÞESS FRAMLEIÐANDA SEM BER ÁBYRGÐ Á LOKASAMÞYKKT, EF ANNAR

Markaðsleyfishafi:
Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGÍA

Framleiðandi sem ber ábyrgð á lokasamþykkt:
FAREVA AMBOISE
Zone Industrielle,
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
FRAKKLAND

Eða

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

2. HEITI DÝRALYFS

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgripi, svín og sauðfé
Túlatrómycín

3. VIRK(T) INNIHALDSEFNI OG ÖNNUR INNIHALDSEFNI

Túlatrómycín	100 mg/ml
Eintíóglýceról	5 mg/ml

Tær litlaus eða gulleit lausn.

4. ÁBENDING(AR)

Nautgripir

Til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í nautgripum (bovine respiratory disease) af völdum *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* sem eru næmir fyrir túlatrómycíni. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en lyfið er notað.

Meðferð við smitandi hornhimnu- og tárubólgu í nautgripum (infectious bovine keratoconjunctivitis) af völdum *Moraxella bovis* sem er næmur fyrir túlatrómycíni.

Svín

Ætlað til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í svínum af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*,

Haemophilus parasuis og *Bordetella bronchiseptica* sem eru næmir fyrir túlatrómycíni. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en lyfið er notað. Ekki á að nota dýralyfið nema búist sé við að grísirnir þrói með sér sjúkdóminn innan 2-3 daga.

Sauðfé

Meðferð við fyrstu stigum fótrots (infectious pododermatitis) sem tengist meinvirkum stofnum *Dichelobacter nodosus* og þarfnast altækrar (systemic) meðferðar.

5. FRÁBENDINGAR

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi gegn makrólíða sýklalyfjum eða einhverju hjálparefnum.

6. AUKAVERKANIR

Mjög algengt er að gjöf dýralyfsins undir húð hjá nautgripum valdi skammvinnnum verk og staðbundnum þrota á stungustað sem getur verið til staðar í allt að 30 daga. Ekki er vitað til þess að lyfið valdi þannig aukaverkun hjá svínunum og sauðfé eftir gjöf í vöðva. Aukaverkanir á vefi á stungustað (þar með talið afturkræf bólga, bjúgur, bandvefsmyndun og blæðingar) eru mjög algengar í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu hjá nautgripum og svínunum.

Tímabundin einkenni óþæginda (dýrið hristir hausinn, nuddar sér á stungustað, gengur aftur á bak) eru mjög algeng eftir inndælingu í vöðva hjá sauðfé. Þessi einkenni ganga til baka á nokkrum mínútum.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

- Mjög algengar (aukaverkanir koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum sem fá meðferð)
- Algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrum sem fá meðferð)
- Sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1.000 dýrum sem fá meðferð)
- Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 10.000 dýrum sem fá meðferð)
- Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 dýrum sem fá meðferð, þ.m.t. einstök tilvik)

Gerið dýralækni viðvart ef vart verður einhverra aukaverkana, jafnvel aukaverkana sem ekki eru tilgreindar í fylgiseðlinum eða ef svo virðist sem lyfið hafi ekki tilætluð áhrif.

7. DÝRATEGUND(IR)

Nautgripir, svín og sauðfé



8. SKAMMTAR FYRIR HVERJA DÝRATEGUND, ÍKOMULEIÐ(IR) OG AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Nautgripir

2,5 mg túlatrómycín/kg líkamspunga (jafngildir 1 ml/40 kg líkamspýngdar).

Stök inndæling undir húð. Við meðhöndlun nautgripa sem vega meira en 300 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 7,5 ml á sama stungustað.

Svín

2,5 mg túlatrómycín/kg líkamspunga (jafngildir 1 ml/40 kg líkamspýngdar).

Stök inndæling í hálsvöðva. Við meðhöndlun svína sem vega meira en 80 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 2 ml á sama stungustað.

Sauðfé

2,5 mg túlatrómycin/kg líkamspunga (jafngildir 1 ml/40 kg líkamspýngdar).

Stök inndæling í hálsvöðva.

9. LEIÐBEININGAR UM RÉTTA LYFJAGJÖF

Fyrir sérhvern öndunarfærasjúkdóm er mælt með að meðhöndla dýrin í upphafi sjúkdómsins og meta svörunina við meðferðinni eftir 48 klukkustundir eftir inndælingu. Ef klínísk einkenni öndunarfærasjúkdómsins eru enn til staðar eða versna eða afturför verður á að breyta meðferð og nota annað sýklalyf og halda henni áfram þar til klínísk einkenni hverfa.

Til að tryggja að réttan skömmtun skal líkamspýngd ákveðin eins nákvæmlega og kostur er til að komast hjá að gefa of lítinn skammt. Þegar stungið er á hettuglasið oftár en einu sinni, er mælt með sögnál eða fjölskammta sprautu til að koma í veg fyrir óhóflega götun gúmmítappans.

10. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Nautgripir (kjöt og innmatur): 22 dagar.

Svín (kjöt og innmatur): 13 dagar.

Sauðfé (kjöt og innmatur): 16 dagar.

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis. Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

11. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VIÐ GEYMSLU

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins.

Ekki skal nota dýrallyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP.

Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar

12. SÉRSTÖK VARNADARORÐ

Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund:

Krossónæmi við aðra makrólíða kemur fyrir. Notið ekki samtímis sýklalyfjum með svipaða verkun, svo sem öðrum makrólíðum eða linkósamíðum.

Sauðfé:

Aðrir þættir geta dregið úr virkni meðferðar með sýklalyfjum við fótroti, svo sem rakt umhverfi og ófullnægjandi búskaparhættir. Því á að beita meðferð við fótroti samhliða öðrum búskaparháttum vegna hjarðarinnar, svo sem að tryggja þurrt umhverfi.

Ekki er talið viðeigandi að beita meðferð með sýklalyfjum við góðkynja fótroti. Túlátrómýcín sýndi takmarkaða virkni hjá sauðfé með alvarleg klínísk einkenni eða langvinnt fótrot og á því aðeins að gefa lyfið á fyrstu stigum fótrots.

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum:

Notkun lyfsins á að miðast við niðurstöður næmisprófana á bakteríum sem einangraðar eru úr dýrinu. Ef það er ekki mögulegt, á að byggja meðferð á staðbundnum (svæði, bændabýli) faraldsfræðilegum upplýsingum um næmi þeirra baktería sem um ræðir.

Taka skal tillit til opinberrar stefnu og stefnu sem gildir á hverjum stað um notkun sýklalyfja. Notkun dýralyfsins á annan hátt en lýst er í leiðbeiningunum í Samantekt á eiginleikum lyfs getur aukið algengi baktería sem eru ónæmar fyrir túlátrómýcín og dregið úr verkun meðferðar með öðrum makrólíðum, linkósamíðum og streptógramínunum úr flokki B, vegna hugsanlegs krossónæmis.

Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal veita viðeigandi meðferð án tafar.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Túlátrómýcín ertir augu. Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu skal skola augun tafarlaust upp úr hreinu vatni.

Túlátrómýcín getur valdið ofnæmi ef það kemst í snertingu við húð sem veldur t.d. roða í húð og/eða húðbólgu. Ef dýralyfið berst á húð fyrir slysi skal þvo hana tafarlaust með sápu og vatni.

Þvoið hendur eftir notkun.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýralyfinu fyrir slysi skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýralyfsins.

Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð eftir útsetningu fyrir slysi (sem kemur t.d. fram sem kláði, öndunarerfiðleikar, ofsakláði, þroti í andliti, ógleði, uppköst) skal veita viðeigandi meðferð. Leitið tafarlaust læknishjálpar og sýnið læknum fylgiseðilinn eða merkmiðann.

Meðganga og mjólkurgjöf:

Rannsóknir á rottum og kaninum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmdir eða eiturvekanir á fóstur eða móður. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýralyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf. Eingöngu má nota lyfið að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:

Engar þekktar.

Ofskömmtn (einkenni, bráðameðferð, móteitur):

Nautgripir sem fengu þre-, fimm- eða tífaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í óróleika, höfuðhristingi, krafsi í jörðina og minnkaðri fóðurneyslu í stuttan tíma. Komið hefur fram væg hjartahrörnun hjá nautgripum sem fengu fimm- til sexfaldan ráðlagðan skammt.

Ungir grísir sem vógu ca. 10 kg sem fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í hríni og óróleika. Einnig mátti taka eftir holti ef stungustaðurinn var á afturlöpp.

Lömb (u.þ.b. 6 vikna gömul), sem fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt, sýndu tímabundin einkenni sem voru talin tengjast óþægindum á stungustað, þ.m.t. að dýrin gengu aftur á bak, hristu hausinn, nudduðu sér á stungustað, lögðust og stóðu upp á víxl, og voru jarmandi.

Ósamrýmanleiki:

Ekki má blanda þessu dýralyfi saman við önnur dýralyf, vegna þess að rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

13. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR ÓNOTAÐRA DÝRALYFJA EÐA ÚRGANGS, EF VIÐ Á

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá dýralækni eða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

14. DAGSETNING SÍÐUSTU ENDURSKOÐUNAR Á FYLGISEÐLINUM

Ítarlegar upplýsingar um dýralyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Túlatrómýcín er hálfamtengt makrólíð sýklalyf sem á uppruna sinn að rekja til gerjunar. Það er ólíkt öllum öðrum makrólíðum að því leiti að það verkar mjög lengi, að hluta til vegna þriggja amínó hópa; þess vegna hefur efnafræðilegi undirflokkurinn fengið viðurnefnið tríamílíð.

Makrólíðar eru bakteríuhemjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast við sýkla-ribósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídýl-tRNA frá ribósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómýcín verkar *in vitro* gegn *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* auk *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*, en það eru algengustu sjúkdómsvaldandi sýklar sem tengjast öndunarferasjúkdómi, bæði hjá nautgripum og svínum, tilgreint í sömu röð. Hækkaður lágmarks heftistyrkur (MIC) hefur fundist hjá nokkrum stofnum af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Sýnt hefur verið fram á virkni gegn *Dichelobacter nodosus* (*vir*), sýklinum sem oftast tengist smitandi fótroti, hjá sauðfê *in vitro*.

Túlatrómýcín verkar einnig *in vitro* gegn *Moraxella bovis*, algengasta sjúkdómsvaldandi sýklinum sem tengist smitandi hornhimnu- og tárubólgu í nautgripum.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hefur skilgreint klínísk næmismörk (breakpoints) fyrir túlatrómýcín við meðferð gegn *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni* úr öndunarferum nautgripa og *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarferum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 µg/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 µg/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarferum svína voru næmismörk fyrir skilgreiningu stofna sem næmra ákvörðuð ≤ 64 µg/ml. CLSI hefur einnig skilgreint klínísk næmismörk fyrir túlatrómýcín með skífuprófi (disk diffusion method) (CLSI skjal VET08, 4. útgáfa, 2018). Engin klínísk næmismörk hafa verið skilgreind fyrir *H. parasuis*. Hvorki EUCAST né CLSI hafa þróað staðlaðar aðferðir til prófunar sýklalyfja gegn *Mycoplasma* tegundum úr dýrum og engin viðmið hafa verið skilgreind fyrir túlkun.

Ónæmi fyrir makrólíðum getur myndast vegna stökkbreytinga í genum sem afrita ríbósóm RNA (rRNA) eða ríbósóm prótein; með ensimbreytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með línósamíðum og B streptógramíns hópum (MLS_B ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensímum; eða með makrólíða útlæði. MLS_B ónæmi getur verið sívirkt eða hvetjanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirfæranlegt ef það tengist stökklum (transposons), plasmíðum eða samþættandi og samtvinnandi þáttum (integrative and conjugative elements). Auk þess er erfðafræðilegur sveigjanleiki (genomic plasticity) *Mycoplasma* aukinn með láréttum flutningi (horizontal transfer) stórra litningabrota.

Auk þess að vera sýklalyf hefur túlatrómýcín sýnt temprandi áhrif á ónæmiskerfið og bólgueyðandi

áhrif í rannsóknnum. Túlatrómycín stuðlar að stýrðum frumudauða (apoptosis) í kleyfkjarnafrumum (polymorphonuclear cells; daufkyrningar) hjá nautgripum og svínum og úthreinsun dauðra frumna með átfrumum. Það dregur úr framleiðslu bólguhvetjandi boðefnanna leukotríen B4 og CXCL-8 og örvar myndun fituefnisins lípoxíns A4, sem vinnur gegn bólgumyndun og flýtir fyrir að bólg gangi til baka.

Lyfjahlvörf túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti undir húð hjá nautgripum, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,5 míkrog/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (t_{max}). Þéttni túlatrómycín í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycín í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækkun á altækri útsetningu með helmingunartíma ($t_{1/2}$) heildarbrothvarfs u.þ.b. 90 klukkustundir í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40 %. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}), ákvarðað eftir gjöf lyfsins í æð, var 11 l/kg. Aðgengi túlatrómycín eftir gjöf lyfsins undir húð hjá nautgripum var um það bil 90 %.

Lyfjahlvörf túlatrómycíns hjá svínum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast einnig af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,6 míkrog/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (t_{max}). Þéttni Túlatrómycín í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycín í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækkun á altækri útsetningu með helmingunartíma ($t_{1/2}$) heildarbrothvarfs u.þ.b. 91 klukkustund í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40 %. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}), ákvarðað eftir gjöf lyfsins í æð, var 13,2 l/kg. Aðgengi túlatrómycín eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínum var um það bil 88 %.

Lyfjahlvörf túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti í vöðva hjá sauðfé, 2,5 mg/kg líkamspunga, sýndu hámarksþéttni í plasma (C_{max}) sem nam 1,19 µg/ml og náðist á u.þ.b. 15 mínútum (t_{max}) eftir að skammturinn var gefinn; helmingunartími brothvarfs ($t_{1/2}$) var 69,7 klukkustundir. Binding við prótein í plasma var u.þ.b. 60-75%. Eftir gjöf lyfsins í bláæð var dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) 31,7 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti í vöðva hjá sauðfé var 100%.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

500 ml hettuglösinn má ekki nota handa svínum og sauðfé.

FYLGISEDILL:
Draxxin 25 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín

1. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA OG ÞESS FRAMLEIÐANDA SEM BER ÁBYRGÐ Á LOKASAMÞYKKT, EF ANNAR

Markaðsleyfishafi:
Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGÍA

Framleiðandi sem ber ábyrgð á lokasamþykkt:
Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGÍA

Eða

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

2. HEITI DÝRALYFS

Draxxin 25 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín
Túlatrómycín

3. VIRK(T) INNIHALDSEFNI OG ÖNNUR INNIHALDSEFNI

Túlatrómycín	25 mg/ml
Eintíóglýceról	5 mg/ml

Tær litlaus eða gulleit lausn.

4. ÁBENDING(AR)

Ætlað til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í svínum af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* sem eru næmir fyrir túlatrómycín. Staðfesta verður sjúkdómurinn í hópnum áður en lyfið er notað. Ekki á að nota dýrallyfið nema búist sé við að grísirnir þrói með sér sjúkdómurinn innan 2-3 daga.

5. FRÁBENDINGAR

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi gegn makrólíða sýklalyfjum eða einhverju hjálparefnanna.

6. AUKAVERKANIR

Aukaverkanir á vefi á stungustað (þar með talið afturkræf bólga, bjúgur, bandvefsmyndun og blæðingar) eru til staðar í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu.

Gerði dýralækni viðvart ef vart verður einhverra aukaverkana, jafnvel aukaverkana sem ekki eru tilgreindar í fylgiseðlinum eða ef svo virðist sem lyfið hafi ekki tilætluð áhrif.

7. DÝRATEGUND(IR)

Svín

8. SKAMMTAR FYRIR HVERJA DÝRATEGUND, ÍKOMULEIÐ(IR) OG AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Stök inndæling í vöðva 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml/10 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Við meðhöndlun svína sem vega meira en 40 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 4 ml á sama stungustað.

9. LEIÐBEININGAR UM RÉTTA LYFJAGJÖF

Fyrir sérhvern öndunarfærasjúkdóm er mælt með að meðhöndla dýrin í upphafi sjúkdómsins og meta svörunina við meðferðinni eftir 48 klukkustundir eftir inndælingu. Ef klínísk einkenni öndunarfærasjúkdómsins eru enn til staðar eða versna eða afturför verður á að breyta meðferð og nota annað sýklalyf og halda henni áfram þar til klínísk einkenni hverfa.

Til að tryggja að réttan skömmun skal líkamsþyngd ákveðin eins nákvæmlega og kostur er til að komast hjá að gefa of lítinn skammt. Þegar stungið er á hettuglasið oftar en einu sinni, er mælt með sögnál eða fjölskammta sprautu til að koma í veg fyrir óhóflega götun gúmmítappans.

10. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Kjöt og innmatur: 13 dagar

11. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VIÐ GEYMSLU

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýralýfsins.

Ekki skal nota dýralýfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP.

Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar

12. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ

Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund:

Krossónæmi við aðra makrólíða kemur fyrir. Notið ekki samtímis sýklalyfjum með svipaða verkun, svo sem öðrum makrólíðum eða lincósamíðum.

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum:

Notkun lyfsins á að miðast við niðurstöður næmisprófana á bakteríum sem einangraðar eru úr dýrinu. Ef það er ekki mögulegt, á að byggja meðferð á staðbundnum (svæði, bændabýli) faraldsfræðilegum upplýsingum um næmi þeirra baktería sem um ræðir.

Taka skal tillit til opinberrar stefnu og stefnu sem gildir á hverjum stað um notkun sýklalyfja. Notkun dýrallyfsins á annan hátt en lýst er í leiðbeiningunum í Samantekt á eiginleikum lyfs getur aukið algengi baktería sem eru ónæmar fyrir túlatrómycíni og dregið úr verkun meðferðar með öðrum makrólíðum, linkósamíðum og streptógramínnum úr flokki B, vegna hugsanlegs krossónæmis.

Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal veita viðeigandi meðferð án tafar.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Túlatrómycín er til augu. Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu skal skola augun tafarlaust upp úr hreinu vatni.

Túlatrómycín getur valdið ofnæmi ef það kemst í snertingu við húð sem veldur t.d. roða í húð og/eða húðbólgu. Ef dýrallyfið berst á húð fyrir slysi skal þvo hana tafarlaust með sápu og vatni.

Þvoið hendur eftir notkun.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýrallyfinu fyrir slysi skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð eftir útsetningu fyrir slysi (sem kemur t.d. fram sem kláði, öndunarerfiðleikar, ofsakláði, þroti í andliti, ógleði, uppköst) skal veita viðeigandi meðferð. Leitið tafarlaust læknishjálpar og sýnið læknum fylgiseðilinn eða merkmiðann.

Meðganga og mjólkurgjöf:

Rannsóknir á rottum og kaninum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmdir eða eiturvekanir á fóstur eða móður. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf. Eingöngu má nota lyfið að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis.

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:

Engar þekktar.

Ofskömmtn (einkenni, bráðameðferð, móteitur):

Ungir grísir sem vógu ca. 10 kg sem fengu þre-, fimme- eða tífalda ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu farn í hríni og óróleika. Einnig mátti taka eftir holti ef stungustaðurinn var á afturlöpp.

Ósamrýmanleiki:

Ekki má blanda þessu dýrallyfi saman við önnur dýrallyf, vegna þess að rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

13. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR ÓNOTAÐRA DÝRALYFJA EÐA ÚRGANGS, EF VIÐ Á

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Leitið ráða hjá dýralækni eða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

14. DAGSETNING SÍÐUSTU ENDURSKOÐUNAR Á FYLGISEÐLINUM

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Túlatrómýcín er hálfamtengt makrólíð sýklalyf sem á uppruna sinn að rekja til gerjunar. Það er ólíkt öllum öðrum makrólíðum að því leiti að það verkar mjög lengi, að hluta til vegna þriggja amínó hópa; þess vegna hefur efnafræðilegi undirflokkurinn fengið viðurnefnið tríamílíð.

Makrólíðar eru bakteríuhemjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast við sýkla-ribósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídýl-tRNA frá ribósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómýcín verkar *in vitro* gegn *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* en það eru algengustu sjúkdómsvaldandi sýklar sem tengjast öndunarfærasjúkdómi hjá svínum. Hækkaður lágmarks heftistyrkur (MIC) hefur fundist hjá nokkrum stofnum af *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hefur skilgreint klínísk næmismörk (breakpoints) fyrir túlatrómýcín við meðferð gegn *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarfærum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 µg/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 µg/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarfærum svína voru næmismörk fyrir skilgreiningu stofna sem næmra ákvörðuð ≤ 64 µg/ml. CLSI hefur einnig skilgreint klínísk næmismörk fyrir túlatrómýcín með skífuprófi (disk diffusion method) (CLSI skjal VET08, 4. útgáfa, 2018). Engin klínísk næmismörk hafa verið skilgreind fyrir *H. parasuis*. Hvorki EUCAST né CLSI hafa þróað staðlaðar aðferðir til prófunar sýklalyfja gegn *Mycoplasma* tegundum úr dýrum og engin viðmið hafa verið skilgreind fyrir túlkun. Ónæmi fyrir makrólíðum getur myndast vegna stökkbreytinga í genum sem afrita ribósóm RNA (rRNA) eða ribósóm prótein; með ensimbreytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með lincósamíðum og B streptógramíns hópum (MLS_B ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensímum; eða með makrólíða útlæði. MLS_B ónæmi getur verið sívirkrt eða hvetjanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirfæranlegt ef það tengist stökklum (transposons), plasmíðum eða samþættandi og samtvinnandi þáttum (integrative and conjugative elements). Auk þess er erfðafræðilegur sveigjanleiki (genomic plasticity) *Mycoplasma* aukinn með láréttum flutningi (horizontal transfer) stórra litningabrota.

Auk þess að vera sýklalyf hefur túlatrómýcín sýnt temprandi áhrif á ónæmiskerfið og bólgueyðandi áhrif í rannsóknum. Túlatrómýcín stuðlar að stýrðum frumudauða (apoptosis) í kleyfkjarnafrumum (polymorphonuclear cells; daufkyrningar) hjá svínum og úthreinsun dauðra frumna með átfrumum. Það dregur úr framleiðslu bólguhvetjandi boðefnanna leukotríen B4 og CXCL-8 og örvar myndun fituefnisins lípoxíns A4, sem vinnur gegn bólgumyndun og flýtir fyrir að bólga gangi til baka.

Lyfjahvörf túlatrómýcíns hjá svínum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamsþunga, einkennast einnig af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,6 míkrogr/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (T_{max}). Þéttni Túlatrómýcín í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómýcín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómýcín í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækun á altækri útsetningu með helmingunartíma (t_{1/2}) heildarbrothvarfs u.þ.b. 91 klukkustund í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40 %. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}), ákvarðað eftir gjöf lyfsins í æð, var 13,2 l/kg. Aðgengi túlatrómýcín eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínum var um það bil 88 %.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.