

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in ovce

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina:

tulatromicin 100 mg/ml

Pomožna snov:

monotioglicerol 5 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Čista brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Govedo, prašiči in ovce

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Govedo

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj goveda (BRD), povzročenih z *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis* občutljivih na tulatromicin. Pred uporabo zdravila je nujno dokazati prisotnost bolezni v skupini živali.

Zdravljenje infektivnega govejega keratokonjunktivitisa (IBK), povzročenega z *Moraxella bovis* občutljivo na tulatromicin.

Prašiči

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj prašičev (SRD), povzročenih z *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, občutljivih na tulatromicin. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v skupini živali. Zdravilo se uporabi le v primeru, če se pričakuje razvoj bolezni v 2–3 dneh.

Ovce

Zdravljenje zgodnjih faz nalezljive šepavosti ovac (foot rot) v povezavi z virulentno bakterijo *Dichelobacter nodosus*, ki zahteva sistemsko zdravljenje.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na makrolidne antibiotike ali katerokoli pomožno snov.

4.4. Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Ob uporabi z drugimi makrolidi pride do navzkrižne odpornosti. Ne dajajte sočasno s protimikrobnimi sredstvi, ki imajo podoben način delovanja kot makrolidi ali linkozamidi.

Ovce:

Učinkovitost protimikrobnega zdravljenja nalezljive šepavosti ovac je lahko manjša zaradi drugih dejavnikov kot so vlažno okolje ali neprimerno upravljanje farm. Za zdravljenje nalezljive šepavosti ovac je potrebno upoštevati vsa merila dobrega upravljanja s čredo, kot naprimer zagotavljanje suhega okolja.

Antibiotično zdravljenje benigne oblike nalezljive šepavosti ovac ni primerno. Tulatromicin je kazal omejeno učinkovitost pri ovcah s hudimi kliničnimi znaki ali pri kronični obliki nalezljive šepavosti ovac, zato ga dajemo le v zgodnjih fazah bolezni.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Uporaba zdravila naj temelji na testiranju občutljivosti bakterije, izolirane iz živali. Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na lokalnih (raven regije, farme) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne na tulatromicin, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi makrolidi, linkozamidi in streptogramini skupine B, zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba nemudoma začeti z ustreznim zdravljenjem.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Tulatromicin draži očno sluznico. V primeru nenamernega stika očesa z zdravilom, prizadeto oko nemudoma sprati s čisto vodo.

Tulatromicin lahko povzroči senzibilizacijo pri kožnem kontaktu, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. Pri nenamernem stiku kože z zdravilom, je potrebno kožo nemudoma sprati z milom in vodo.

Po uporabi umijte roke.

V primeru nenamernega samo-injiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Če po nenamernem stiku obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo (zaradi npr. srbenja, težav z dihanjem, izpuščajev, zatekanja na obrazu, slabosti, bruhanja), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino.

4.6. Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Pri govedu podkožno dajanje zdravila pogosto povzroči trenutno bolečino in lokalno oteklino na mestu vbrizgavanja, ki lahko vztraja tudi do 30 dni. Teh reakcij pri prašičih in ovcah po intramuskularnem dajanju ni bilo opaziti.

Patomorfološke reakcije na mestu injiciranja (vključno z reverzibilnimi spremembami kongestije, edemom, fibrozo in krvavitvami) so zelo pogoste, še približno 30 dni po injiciranju pri govedu in prašičih.

Pri ovcah so prehodni znaki neugodja (stresanje glave, drgnjenje mesta injiciranja, umikanje) zelo pogosti po intramuskularnem injiciranju. Ti znaki izginejo v nekaj minutah.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični ali maternotoksični učinki. Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Govedo

Subkutano dajanje.

Enkratno podkožno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 40 kg telesne mase). Za goveda s telesno maso nad 300 kg, je potrebno odmerek razdeliti tako, da na eno mesto injiciranja ne vbrizgamo več kot 7,5 ml zdravila.

Prašiči

Intramuskularno dajanje.

Enkratno intramuskularno dajanja tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 40 kg telesne mase) na področje vratu. Pri zdravljenju prašičev, ki so težji od 80 kg, je potrebno odmerek razdeliti tako, da na eno mesto aplikacije ne vbrizgamo več kot 2 ml zdravila.

Pri vseh respiratornih boleznih se priporoča zdravljenje živali v zgodnjih fazah bolezni ter preverjanje učinka zdravljenja 48 ur po vbrizgavanju. V kolikor klinični znaki bolezni ne pojenjajo oziroma se okrepijo, ali pa če se pojavi recidiva, je potrebno spremeniti način zdravljenja, tako da uporabimo drugi antibiotik; zdravljenje nadaljujemo vse do odprave kliničnih znakov.

Ovce

Intramuskularno dajanje.

Enkratna intramuskularna injekcija tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 40 kg telesne mase) v področje vratu.

Za zagotovitev pravilnega odmerjanja je potrebno čim natančneje določiti telesno maso obolele živali, da zagotovimo zadostno odmerjanje zdravila. V kolikor zdravimo več živali se priporoča uporaba aspiracijske igle ali pa brizge za večkratno odmerjanje, da se izognemo večkratnemu prebadanju zamaška.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

Pri govedu so bili pri vbrizgavanju trikratne, petkratne in desetkratne priporočene doze opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu vbrizgavanja. Vključevali so tudi nemirnost, stresanje z glavo, brskanje po zemlji in kratkotrajno zmanjšanje zauživanja krme. Pri govedu, ki je dobilo pet do šest-kratni odmerek, je bila opažena rahla degeneracija miokarda.

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikratno oziroma petkratno terapevtsko odmerko, so bili opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu vbrizgavanja, glasno oglašanje in nemir. V primeru vbrizgavanja v zadnjo nogo so bili opaženi tudi znaki ohromelosti.

Pri jagnjetih (približno 6 tednov starih), ki so prejeli trikratno oziroma petkratno priporočeno odmerko, so bili opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu injiciranja, pomikanje nazaj, stresanje z glavo, drgnjenje mesta injiciranja, leganje in vstajanje, meketanje.

4.11 Karenca(e)

Govedo (meso in organi): 22 dni.

Prašiči (meso in organi): 13 dni.

Ovce (meso in organi): 16 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Ne uporabite pri brijih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidi.
ATCvet oznaka: QJ01FA94.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Tulatromicin je polsintetično protimikrobno zdravilo iz skupine makrolidov, ki izvira iz produktov fermentacije. Za razliko od drugih makrolidov ima tulatromicin podaljšano delovanje, ki je posledica treh amino skupin; ravno zaradi njih uvrščamo tulatromicin v kemično podskupino triamilidov.

Makrolidi so antibiotiki z bakteriostatičnim načinom delovanja, ki zavirajo sintezo nujno potrebnih proteinov s selektivno vezavo na bakterijsko ribosomalno RNK. Pri tem pospešujejo disociacijo peptidil-tRNK iz ribosomov med procesom translokacije.

Tulatromicin izkazuje *in vitro* aktivnost proti *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis* ter proti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica* to je proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejši povzročitelji obolenj dihal pri govedu in prašičih. Pri nekaterih izolatih *Histophilus somni* in *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povišane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC). Dokazano je bilo *In vitro* delovanje proti bakteriji *Dichelobacter nodosus (vir)*, patogenu, ki je najpogosteje povezan z nalezljivo šepavostjo ovac.

Tulatromicin izkazuje tudi *in vitro* aktivnost proti *Moraxella bovis* patogeni bakteriji, ki je najpogostejša povzročiteljica infekcijskega govejega keratokonjunktivitisa.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) je postavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin proti *M. haemolytica*, *P. multocida*, in *H. somni* govejega respiratornega izvora in *P. multocida* in *B. bronchiseptica* prašičjega respiratornega izvora pri $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ za občutljive ter pri $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ za odporne. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI je tudi objavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin na podlagi disk difuzijske metode (CLSI dokument VET 08, 4. izdaja, 2018). Kliničnih mejnih vrednosti za *H. parasuis* ni na razpolago. Niti EUCAST, niti CLSI nista razvili standardnih metod za preskušanje protimikrobnih sredstev proti veterinarskim *Mycoplasma* vrstam in zato tudi interpretacijski kriteriji niso bili določeni.

Rezistenca na makrolide se lahko razvije zaradi mutacij genov, ki kodirajo ribosomalno RNK (rRNK) oziroma nekaterih ribosomskih proteinov; z encimsko modifikacijo (metilacijo) 23S rRNK tarčnega mesta, kar običajno povzroči povečanje navzkrižne rezistence z likozamidi in skupino B streptogramnov (MLS^B rezistenca); z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. MLS^B rezistenca je lahko sestavna ali pa inducirana. Rezistenca je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, v kolikor je pridružena transposonom, plazmidom, integrativnim in konjugativnim elementom. Dodatno se plastičnost genoma *Mycoplasma* zveča s horizontalnim prenosom večjih kromosomskih fragmentov.

Tulatromicin poleg protimikrobnih lastnosti, dokazuje tudi imunomodulacijsko in protivnetno delovanje v poskusnih študijah. Pri obeh, govejih in prašičjih polimorfonuklearnih celicah (PMN; neutrofilci), tulatromicin spodbuja apoptozo (programirana celična smrt) in očiščenje apoptotskih celic z makrofagi. Zmanjša nastajanje proinflammatoryh mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8 in povzroči nastajanje protivnetnega lipida lipoksina A4.

5.2 Farmakokinetični podatki

Pri govedu je za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim podkožnim vbizgavanjem v dozi 2,5 mg/ml, značilna hitra in obsežna absorpcija, ki ji sledi hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija (C_{max}) v plazmi je okoli 0,5 µg/ml, dosežena pa je približno 30 minut po vnosu (T_{max}). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno pojevanje sistemskih učinkov z navideznim polovičnim časom izločitve ($T_{1/2}$) okoli 90 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plazme je nizka, le okoli 40%.

Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije (V_{ss}), določen po intravenoznem vnosu je 11 L/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po podkožnem vnosu pri govedu je približno 90%.

Pri prašičih je za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim vbizgom v dozi 2,5 mg/ml, prav tako značilna hitra in obsežna absorpcija, ki ji sledi hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišji koncentracija (C_{max}) v plazmi je okoli 0,6 µg/ml, dosežena pa je približno 30 minut po vnosu (T_{max}). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno pojevanje sistemskih učinkov z navideznim polovičnim časom izločitve ($T_{1/2}$) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plaze je nizka, le okoli 40%. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije (V_{ss}), določen po intravenoznem vnosu je 13,2 L/kg.

Biološka uporabnost tulatromicina po podkožnem vnosu pri prašičih je približno 88 %.

Pri ovcah farmakokinetični profil tulatromicina, danega z enkratnim intramuskularnim odmerkom po 2,5 mg/kg telesne mase, doseže najvišjo koncentracijo (C_{max}) v plazmi okoli 1,19 µg/ml, dosežena pa je približno 15 minutah po vnosu (T_{max}) in ima polovični čas izločitve ($T_{1/2}$) 69,7 ur. Vezava na beljakovine plaze je približno 60-75 %. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije (V_{ss}), določen po intravenoznem odmerjanju je 31,7 L/kg.

Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri ovcah je 100%.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

monotioglicerol

propilenglikol
citronska kislina
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.
Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 28 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Stična ovojna: steklena viala tipa 1 s klorobutilnim zamaškom prevlečenim s fluoropolimerom in aluminijasto zaporko.

Velikost pakiranja: kartonska škatla z eno vialo.

Velikost vial: 20 ml, 50 ml, 100 ml 250 ml in 500 ml.
500 ml vial se ne smejo uporabljati za zdravljenje prašičev in ovac.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA 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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 11.11.2003.

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19.09.2008.

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (<http://www.ema.europa.eu/>).

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina:

tulatromicin 25 mg/ml

Pomožna snov:

monotioglicerol 5 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Čista brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj prašičev (SRD), povzročenih z *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae* in *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica* občutljivih na tulatromicin. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v skupini živali. Zdravilo se uporabi le v primeru, če se pričakuje razvoj bolezni v 2–3 dneh.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na makrolidne antibiotike ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Ob uporabi z drugimi makrolidi pride do navzkrižne odpornosti. Ne dajajte sočasno s protimikrobnimi sredstvi, ki imajo podoben način delovanja kot makrolidi ali linkozamidi.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Uporaba zdravila naj temelji na testiranju občutljivosti bakterije, izolirane iz živali. Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na lokalnih (raven regije, farme) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne na tulatromicin, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi makrolidi, linkozamidi in streptogramini skupine B, zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba nemudoma začeti z ustreznim zdravljenjem.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Tulatromicin draži očesno sluznico. V primeru nenamernega stika očesa z zdravilom, prizadeto oko nemudoma sprati s čisto vodo.

Tulatromicin lahko povzroči senzibilizacijo pri kožnem kontaktu, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. Pri nenamernem stiku kože z zdravilom, je potrebno kožo nemudoma sprati z milom in vodo.

Po uporabi umijte roke.

V primeru nenamernega samo-injiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Če po nenamernem stiku obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo (zaradi npr. srbenja, težav z dihanjem, izpuščajev, zatekanja na obrazu, slabosti, bruhanja), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Patomorfološke reakcije na mestu injiciranja (vključno z reverzibilnimi spremembami kongestije, edemom, fibrozo in krvavitvami) so prisotne približno 30 dni po injiciranju.

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični ali maternotoksični učinki. Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktaciji ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Enkratno intramuskularno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 10 kg telesne mase) na področje vratu.

Pri zdravljenju prašičev, ki so težji od 40 kg, je potrebno odmerek razdeliti tako, da na eno mesto injiciranja ne vbrizgamo več kot 4 ml zdravila.

Za vsako respiratorno bolezen se priporoča zdravljenje živali v zgodnjih fazah bolezni ter preverjanje učinka zdravljenja 48 ur po vbrizgavanju. V kolikor klinični znaki bolezni ne pojenjajo oziroma se okrepijo, ali pa če se pojavi recidiva, je potrebno spremeniti način zdravljenja, tako da uporabimo drugi antibiotik; zdravljenje nadaljujemo vse do odprave kliničnih znakov.

Za zagotovitev pravilnega odmerjanja je potrebno čim natančneje določiti telesno maso obolele živali, da zagotovimo zadostno odmerjanje zdravila. V kolikor zdravimo več živali se priporoča uporaba aspiracijske igle ali pa brizge za večkratno odmerjanje, da se izognemo večkratnemu prebadanju zamaška.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikratni oziroma petkratni terapevtski odmerek, so bili opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu vbrizgavanja, glasno oglašanje in nemir. V primeru vbrizgavanja v zadnjo nogo so bili opaženi tudi znaki ohromelosti.

4.11 Karenca(e)

Meso in organi: 13 dni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidi.
ATCvet oznaka: QJ01FA94.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Tulatromicin je polsintetično protimikrobno zdravilo iz skupine makrolidov, ki izvira iz produktov fermentacije. Za razliko od drugih makrolidov ima tulatromicin podaljšano delovanje, ki je posledica treh amino skupin; ravno zaradi njih uvrščamo tulatromicin v kemično podskupino triamilidov.

Makrolidi so antibiotiki z bakteriostatičnim načinom delovanja, ki zavirajo sintezo nujno potrebnih proteinov s selektivno vezavo na bakterijsko ribosomalno RNK. Pri tem pospešujejo disociacijo peptidil-tRNK iz ribosomov med procesom translokacije.

Tulatromicin izkazuje *in vitro* aktivnost proti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica* to je proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejši povzročitelji obolenj dihal pri prašičih. Pri nekaterih izolatih *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povišane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) je postavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin proti *P. multocida* in *B. bronchiseptica* prašičjega respiratornega izvora pri $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ za občutljive in pri $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ za odporne. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI je tudi objavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin na podlagi disk difuzijske metode (CLSI dokument VET 08, 4. izdaja, 2018). Kliničnih mejnih vrednosti za *H. parasuis* ni na razpolago. Niti EUCAST, niti CLSI nista razvili standardnih metod za preskušanje protimikrobnih sredstev proti veterinarskim *Mycoplasma* vrstam in tako tudi interpretacijski kriteriji niso bili določeni.

Rezistenca na makrolide se lahko razvije zaradi mutacij genov, ki kodirajo ribosomalno RNK (rRNK) oziroma nekaterih ribosomalnih proteinov; z encimsko modifikacijo (metilacijo) 23S rRNK tarčnega mesta, kar običajno povzroči povečanje navzkrižne rezistence z likozamidi in skupino B streptogramnov (MLS_B rezistenca); z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. MLS_B rezistenca je lahko sestavna ali pa inducirana. Rezistenca je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, v kolikor je pridružena transposonom, plazmidom, integrativnim in konjugativnim elementom. Dodatno se plastičnost genoma *Mycoplasme* se zveča s horizontalnim prenosom večjih kromosomskih fragmentov.

Tulatromicin poleg protimikrobnih lastnosti, dokazuje tudi imunomodulacijsko in protivnetno delovanje v poskusnih študijah. Pri prašičjih polimorfonuklearnih celicah (PMN; neutrofilci), tulatromicin spodbuja apoptozo (programirana celična smrt) in očiščenje apoptotskih celic z makrofagi. Zmanjša nastajanje proinflammatoryh mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8 in povzroči nastajanje protivnetnega lipida lipoksina A4.

5.2 Farmakokinetični podatki

Pri prašičih je za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim vbrizgom v dozi 2,5 mg/ml, prav tako značilna hitra in obsežna absorpcija, ki ji sledi hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišji koncentracija ($C_{\max}$) v plazmi je okoli 0,6 µg/ml, dosežena pa je približno 30 minut po vnosu ($T_{\max}$). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno pojevanje sistemskih učinkov z navideznim polovičnim časom izločitve ($T_{1/2}$) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plaze je nizka, le okoli 40%. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije (V_{ss}), določen po intravenoznem vnosu je 13,2 L/kg.

Biološka uporabnost tulatromicina po podkožnem vnosu pri prašičih je približno 88%.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

monotioglicerol
propilenglikol
citronska kislina
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 28 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Stična ovojna: steklena viala tipa 1 s klorobutilnim zamaškom prevlečenim s fluoropolimerom in aluminijasto zaporko.

Velikost pakiranja: kartonska škatla z eno vialo.

Velikost vial: 50, 100 in 250 ml.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 11.11.2003.
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19.09.2008.

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (<http://www.ema.europa.eu/>).

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)**
- D. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca zdravila, odgovornega za sproščanje serij

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

ali

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

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

ali

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Na veterinarski recept.

C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)

Zdravilna učinkovina v Draxxino je dovoljena učinkovina so dovoljene učinkovine, kot je navedena so navedene v tabeli 1(dovoljene snovi) priloge Uredbe Komisije (EU) št.37/2010:

Farmakološko aktivna snov	Marker ostanek	Živalska vrsta	Najvišje dovoljene količine ostankov (MRL)	Ciljna tkiva	Druge določbe	Terapevtska klasifikacija
Tulatromicin	(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-on, izraženi kot ekvivalent tulatromicina	Ovce Koze	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Mišice Maščoba Jetra Ledvice	Ni za uporabo pri živalih v laktaciji, katerih mleko je namejeno za prehrano ljudi.	Antiinfekcijski /Antibiotik
		Govedo	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Mišice Maščoba Jetra Ledvice		
		Prašiči	800 µg/kg 300 µg/kg 4000 µg/kg 8000 µg/kg	Mišice Koža in maščoba v naravnih razmerjih Jetra Ledvice		

Za pomožne snovi, navedene v poglavju 6.1 SPC, tabela 1 (dovoljene snovi) priloge Uredbe Komisije (EU) št.37/2010 določa, da MRL ni potreben ali pa, kot so uporabljene v tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, niso vključene v Uredbo(ES) št. 470/2009.

D. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE, KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Posebne farmakovigilančne zahteve:

Cikel rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) se ponovno začne z oddajo šestmesečnih poročil (vključene so vse odobrene oblike zdravila) v obdobju naslednjih dveh let, ki mu sledi oddaja dveh letnih poročil za naslednji dve leti, po tem obdobju pa se poročila oddajajo v triletnih obdobjih.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Kartonska škatla (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Draxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in ovce
tulatromicin

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

tulatromicin 100 mg/ml

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

4. VELIKOST PAKIRANJA

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo, prašiči in ovce

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Govedo: za subkutano uporabo.
Prašiči in ovce: za intramuskularno uporabo.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Karenca:
Meso in organi:
Govedo: 22 dni.
Prašiči: 13 dni.
Ovce: 16 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih v laktaciji, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Ne uporabite pri brejih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 28 dni.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet.

14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA 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. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Kartonska škatla (500 ml)****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Draxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo
tulatromicin

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

tulatromicin 100 mg/ml

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

4. VELIKOST PAKIRANJA

500 ml

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Za subkutano uporabo.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Karenca:

Meso in organi: 22 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih v laktaciji, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Ne uporabite pri brejih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 28 dni.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJA**

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet.

14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/2/03/041/005

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

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

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče
tulatromicin

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

tulatromicin 25 mg/ml

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

4. VELIKOST PAKIRANJA

50 ml
100 ml
250 ml

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Za intramuskularno uporabo.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Karenca:
Meso in organi: 13 dni.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 28 dni.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet.

14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

Viala (100 ml / 250 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in ovce
tulatromicin



2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

tulatromicin 100 mg/ml

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

4. VELIKOST PAKIRANJA

100 ml
250 ml

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo, prašiči in ovce

6. INDIKACIJA(E)

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Govedo: s.c.
Prašiči: i.m.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Karenca:
Meso in organi:
Govedo: 22 dni.
Prašiči: 13 dni.
Ovce: 16 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih v laktaciji, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.
Ne uporabite pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 28 dni.

Načeto zdravilo uporabite do...

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet

14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

Viala (500 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo
tulatromicin

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

tulatromicin 100 mg/ml

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

4. VELIKOST PAKIRANJA

500 ml

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo

6. INDIKACIJA(E)

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Za subkutano uporabo.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Karenca:
Meso in organi: 22 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih v laktaciji, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.
Ne uporabite pri brejih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 28 dni.

Načeto zdravilo uporabite do...

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet

14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/2/03/041/005

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

Viala (100 ml / 250 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče
tulatromicin

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

tulatromicin 25 mg/ml

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

4. VELIKOST PAKIRANJA

100 ml
250 ml

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči

6. INDIKACIJA(E)

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Za intramuskularno uporabo.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Karenca:
Meso in organi: 13 dni.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 28 dni.

Načeto zdravilo uporabite do...

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO****13. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI” IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO**

Samo za živali. Rp-Vet.

14. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”**15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

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

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala (20 ml / 50 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in ovce
tulatromicin



2. KOLIČINA UČINKOVIN(E)

tulatromicin 100 mg/ml

3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ODMERKOV

20 ml
50 ml

4. POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Govedo: s.c.
Prašiči in ovce: i.m.

5. KARENCA

Karenca:
Meso in organi:
Govedo: 22 dni.
Prašiči: 13 dni.
Ovce: 16 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih v laktaciji, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

6. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Načeto zdravilo uporabite do...

8. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"

Samo za živali.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala (50 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče
tulatromicin

2. KOLIČINA UČINKOVIN(E)

tulatromicin 25 mg/ml

3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ODMERKOV

50 ml

4. POT(I) UPORABE ZDRAVILA

i.m.

5. KARENCA

Karenca:
Meso in organi: 13 dni.

6. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Načeto zdravilo uporabite do...

8. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"

Samo za živali.

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO
Draxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in ovce

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROIZVODNJO ZDRAVILA, ODGOVORNEGA ZA SPROŠČANJE SERIJ V EGP, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec odgovoren za sproščanje serij:

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

ali

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

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje za goveda, prašiče in ovce
tulatromicin

3. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGEIH SESTAVIN

tulatromicin 100 mg/ml
monotioglicerol 5 mg/ml

Čista brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

4. INDIKACIJA(E)

Govedo

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj goveda (BRD), povzročenih z *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis* občutljivih na tulatromicin. Pred uporabo zdravila je nujno dokazati prisotnost bolezni v skupini živali.

Zdravljenje infektivnega govejega keratokonjunktivitisa (IBK), povzročenega z *Moraxella bovis* občutljivo na tulatromicin.

Prašiči

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj prašičev (SRD), povzročenih z *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in

Bordetella bronchiseptica, občutljivih na tulatromicin. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v skupini živali. Zdravilo se uporabi le v primeru, če se pričakuje razvoj bolezni v 2–3 dneh.

Ovce

Zdravljenje zgodnjih faz nalezljive šepavosti ovac (foot rot) v povezavi z virulentno bakterijo *Dichelobacter nodosus*, ki zahteva sistemsko zdravljenje.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na makrolidne antibiotike ali katerokoli pomožno snov.

6. NEŽELENI UČINKI

Pri govedu podkožno vbrizgavanje zdravila pogosto povzroči trenutno bolečino in lokalno oteklino na mestu vbrizgavanja, ki lahko vztraja tudi do 30 dni. Teh reakcij pri prašičih in ovcah po intramuskularnem dajanju ni bilo opaziti. Patomorfološke reakcije na mestu injiciranja (vključno z reverzibilnimi spremembami kongestije, edemom, fibrozo in krvavitvami) so zelo pogoste, še približno 30 dni po injiciranju pri govedu in prašičih.

Pri ovcah

Prehodni znaki neugodja (stresanje glave, drgnjenje mesta injiciranja, umikanje) so zelo pogosti po intramuskularnem injiciranju. Ti znaki izginejo v nekaj minutah.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

Če opazite kakršne koli resne stranske učinke ali druge učinke, ki niso omenjeni v teh navodilih za uporabo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo, prašiči in ovce



8. ODMEREK ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Govedo

Enkratno podkožno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 40 kg telesne mase). Za goveda s telesno maso nad 300 kg, je potrebno odmerek razdeliti tako, da na eno mesto injiciranja ne vbrizgamo več kot 7,5 ml zdravila.

Prašiči

Enkratno intramuskularno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 40 kg telesne mase) na področje vratu.

Pri zdravljenju prašičev, ki so težji od 80 kg, je potrebno odmerek razdeliti tako, da na eno mesto injiciranja ne vbrizgamo več kot 2 ml zdravila.

Ovce

Enkratno intramuskularno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 40 kg telesne mase) na področje vratu.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Za vsako respiratorno bolezen se priporoča zdravljenje živali v zgodnjih fazah bolezni ter preverjanje učinka zdravljenja 48 ur po vbrizgavanju. V kolikor klinični znaki bolezni ne pojenjajo oziroma se okrepijo, ali pa če se pojavi recidiva, je potrebno spremeniti način zdravljenja, tako da uporabimo drugi antibiotik; zdravljenje nadaljujemo vse do odprave kliničnih znakov.

Za zagotovitev pravilnega odmerjanja je potrebno čim natančneje določiti telesno maso obolele živali, da zagotovimo zadostno odmerjanje zdravila. V kolikor zdravimo več živali se priporoča uporaba aspiracijske igle ali pa brizge za večkratno odmerjanje, da se izognemo večkratnemu prebadanju zamaška.

10. KARENCA

Govedo (meso in organi): 22 dni

Prašiči (meso in organi): 13 dni

Ovce (meso in organi): 16 dni

Ni dovoljena uporaba pri živalih v laktaciji, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Ne uporabite pri brejih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte nedosegljivo otrokom

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnicini po EXP.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 28 dni.

12. POSEBNO(A) OPOZORIL(O)A

Posebno opozorilo za vsako ciljno živalsko vrsto:

Ob uporabi z drugimi makrolidi pride do navzkrižne odpornosti. Ne dajajte sočasno s protimikrobnimi sredstvi, ki imajo podoben način delovanja kot makrolidi ali linkozamidi.

Ovce:

Učinkovitost protimikrobnega zdravljenja nalezljive šepavosti ovac je lahko manjša zaradi drugih dejavnikov kot so vlažno okolje ali neprimerno upravljanje farm. Za zdravljenje nalezljive šepavosti ovac je potrebno upoštevati vsa merila dobrega upravljanja s čredo, kot naprimer zagotavljanje suhega okolja.

Antibiotično zdravljenje benigne oblike nalezljive šepavosti ovac ni primerno. Tulatromicin je kazal omejeno učinkovitost pri ovcah s hudimi kliničnimi znaki ali pri kronični obliki nalezljive šepavosti ovac, zato ga dajemo le v zgodnjih fazah bolezni.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Uporaba zdravila naj temelji na testiranju občutljivosti bakterije, izolirane iz živali. Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na lokalnih (raven regije, farme) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne na tulatromicin, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi makrolidi, linkozamidi in streptogramini skupine B, zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba nemudoma začeti z ustreznim zdravljenjem.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Tulatromicin draži očesno sluznico. V primeru nenamernega stika očesa z zdravilom, prizadeto oko nemudoma sprati s čisto vodo.

Tulatromicin lahko povzroči senzibilizacijo pri kožnem kontaktu, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. Pri nenamernem stiku kože z zdravilom, je potrebno kožo nemudoma sprati z milom in vodo.

Po uporabi umijte roke.

V primeru nenamernega samo-injiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Če po nenamernem stiku obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo (zaradi npr. srbenja, težav z dihanjem, izpuščajev, zatekanja na obrazu, slabosti, bruhanja), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Brejest in laktacija

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični ali maternotoksični učinki. Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi)

Pri govedu so bili pri vbizgavanju trikratne, petkratne in desetkratne priporočene doze opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu vbizgavanja. Vključevali so tudi nemirnost, stresanje z glavo, brskanje po zemlji in kratkotrajno zmanjšanje zauživanja krme. Pri govedu, ki je dobilo pet do šest-kratni odmerek, je bila opažena rahla degeneracija miokarda.

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikratni oziroma petkratni terapevtski odmerek, so bili opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu vbizgavanja, glasno oglašanje in nemir. V primeru vbizgavanja v zadnjo nogo so bili opaženi tudi znaki ohromelosti.

Pri jagnjetih (približno 6 tednov starih), ki so prejeli trikratni oziroma petkratni terapevtski odmerek, so bili opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu vbizgavanja, pomikanje nazaj, stresanje z glavo, drgnjenje mesta injiciranja, leganje in vstajanje, meketanje.

Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem ali farmacevtom. i Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITVE NAVODIL ZA UPORABO

Podrobne informacije o tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>

15. DRUGE INFORMACIJE

Tulatromicin je polysintetično protimikrobno zdravilo iz skupine makrolidov, ki izvira iz produktov fermentacije. Za razliko od drugih makrolidov ima tulatromicin podaljšano delovanje, ki je posledica treh amino skupin; ravno zaradi njih uvrščamo tulatromicin v kemično podskupino triamilidov.

Makrolidi so antibiotiki z bakteriostatičnim načinom delovanja, ki zavirajo sintezo nujno potrebnih proteinov s selektivno vezavo na bakterijsko ribosomalno RNK. Pri tem pospešujejo disociacijo peptidil-tRNK iz ribosomov med procesom translokacije.

Tulatromicin izkazuje *in vitro* aktivnost proti *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis* ter proti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica* to je proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejši povzročitelji obolenj dihal pri govedu in prašičih. Pri nekaterih izolatih *Histophilus somni* in *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povišane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC). Dokazano je bilo *in vitro* delovanje proti bakteriji *Dichelobacter nodosus* (vir), patogenu, ki je najpogostejše povezan z nalezljivo šepavostjo ovac.

Tulatromicin izkazuje tudi *in vitro* aktivnost proti *Moraxella bovis* patogeni bakteriji, ki je najpogostejša povzročiteljica infekcijskega govejega keratokonjunktivitisa.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) je postavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin proti *M. haemolytica*, *P. multocida*, in *H. somni* govejega respiratornega izvora in *P. multocida* in *B. bronchiseptica* prašičjega respiratornega izvora pri $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ za občutljive ter pri $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ za odporne. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI je tudi objavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin na podlagi disk difuzijske metode (CLSI dokument VET 08, 4. izdaja, 2018). Kliničnih mejnih vrednosti za *H. parasuis* ni na razpolago. Niti EUCAST, niti CLSI nista razvili standardnih metod za preskušanje protimikrobnih sredstev proti veterinarskim *Mycoplasma* vrstam in zato tudi interpretacijski kriteriji niso bili določeni.

Rezistenca na makrolide se lahko razvije zaradi mutacij genov, ki kodirajo ribosomalno RNK (rRNK) oziroma nekaterih ribosomalnih proteinov; z encimsko modifikacijo (metilacijo) 23S rRNK tarčnega mesta, kar običajno povzroči povečanje navzkrižne rezistence z likozamidi in skupino B streptogramnov (MLS_B rezistenca); z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. MLS_B rezistenca je lahko sestavna ali pa inducirana. Rezistenca je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, v kolikor je pridružena transposonom, plazmidom, integrativnim in

konjugativnim elementom. Dodatno se plastičnost genoma *Mycoplasme* se zveča s horizontalnim prenosom večjih kromosomskih fragmentov.

Tulatromicin poleg protimikrobnih lastnosti, dokazuje tudi imunomodulacijsko in protivnetno delovanje v poskusnih študijah. Pri obeh, govejih in prašičjih polimorfonuklearnih celicah (PMN; neutrofilci), tulatromicin spodbuja apoptozo (programirana celična smrt) in očiščenje apoptotskih celic z makrofagi. Zmanjša nastajanje proinflammatoryh mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8 in povzroči nastajanje protivnetnega lipida lipoksina A4.

Pri govedu je za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim podkožnim vbrizgavanjem v dozi 2,5 mg/ml, značilna hitra in obsežna absorpcija, ki ji sledi hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija (C_{max}) v plazmi je okoli 0,5 µg/ml, dosežena pa je približno 30 minut po vnosu (T_{max}). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno pojemanje sistemskih učinkov z navideznim polovičnim časom izločitve ($T_{1/2}$) okoli 90 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plazme je nizka, le okoli 40%. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije (V_{ss}), določen po intravenoznem vnosu je 11 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po podkožnem vnosu pri govedu je približno 90%.

Pri prašičih je za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim vbrizgom v dozi 2,5 mg/ml, prav tako značilna hitra in obsežna absorpcija, ki ji sledi hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišji koncentracija (C_{max}) v plazmi je okoli 0,6 µg/ml, dosežena pa je približno 30 minut po vnosu (T_{max}). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno pojemanje sistemskih učinkov z navideznim polovičnim časom izločitve ($T_{1/2}$) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plaze je nizka, le okoli 40%. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije (V_{ss}), določen po intravenoznem vnosu je 13,2 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po podkožnem vnosu pri govedu je približno 88%. Pri ovcah farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim vbrizgom v dozi 2,5 mg/ml, doseže najvišjo koncentracijo (C_{max}) v plazmi okoli 1,19 µg/ml, dosežena pa je približno 15 minutah po vnosu (T_{max}) in ima polovični čas izločitve ($T_{1/2}$) 69,7 ur. Vezava na beljakovine plaze je približno 60-75 %. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije (V_{ss}), določen po intravenoznem vnosu je 31.7 L/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem vnosu pri ovcah je 100%.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

500 ml vial se ne smejo uporabljati za zdravljenje prašičev in ovca.

NAVODILO ZA UPORABO
Draxxin 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROIZVODNJO ZDRAVILA, ODGOVORNEGA ZA SPROŠČANJE SERIJ V EGP, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec odgovoren za sproščanje serij:

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

ali

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

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče
tulatromicin

3. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGEIH SESTAVIN

tulatromicin 25 mg/ml
monotioglicerol 5 mg/ml

Čista brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

4. INDIKACIJA(E)

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj prašičev (SRD), povzročenih z *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, občutljivih na tulatromicin. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v skupini živali. Zdravilo se uporabi le v primeru, če se pričakuje razvoj bolezni v 2–3 dneh.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na makrolidne antibiotike ali katerokoli pomožno snov.

6. NEŽELENI UČINKI

Patomorfološke reakcije na mestu injiciranja (vključno z reverzibilnimi spremembami kongestije, edem, fibroza in krvavitve) so prisotne približno 30 dni po injiciranju.

Če opazite kakršne koli resne stranske učinke ali druge učinke, ki niso omenjeni v teh navodilih za uporabo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči

8. ODMEREK ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Enkratno intramuskularno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 10 kg telesne mase) na področje vratu.

Pri zdravljenju prašičev, ki so težji od 40 kg, je potrebno odmerek razdeliti tako, da na eno mesto injiciranja vbrizgamo več kot 4 ml zdravila.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Za vsako respiratorno bolezen se priporoča zdravljenje živali v zgodnjih fazah bolezni ter preverjanje učinka zdravljenja 48 ur po vbrizgavanju. V kolikor klinični znaki bolezni ne pojenjajo oziroma se okrepijo, ali pa če se pojavi recidiva, je potrebno spremeniti način zdravljenja, tako da uporabimo drugi antibiotik; zdravljenje nadaljujemo vse do odprave kliničnih znakov.

Za zagotovitev pravilnega odmerjanja je potrebno čim natančneje določiti telesno maso obolele živali, da zagotovimo zadostno odmerjanje zdravila. V kolikor zdravimo več živali se priporoča uporaba aspiracijske igle ali pa brizge za večkratno odmerjanje, da se izognemo večkratnemu prebadanju zamaška.

10. KARENCA

Meso in organi: 13 dni.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte nedosegljivo otrokom.

Za shranjevanje posebnih navodil.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnicini po EXP.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 28 dni.

12. POSEBNO(A) OPOZORIL(O)A

Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto:

Ob uporabi z drugimi makrolidi pride do navzkrižne odpornosti. Ne dajajte sočasno s protimikrobnimi sredstvi, ki imajo podoben način delovanja kot makrolidi ali linkozamidi.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Uporaba zdravila naj temelji na testiranju občutljivosti bakterije, izolirane iz živali. Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na lokalnih (raven regije, farme) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne na tulatromicin, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi makrolidi, linkozamidi in streptogramini skupine B, zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba nemudoma začeti z ustreznim zdravljenjem.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Tulatromicin draži očesno sluznico. V primeru nenamernega stika očesa z zdravilom, prizadeto oko nemudoma sprati s čisto vodo.

Tulatromicin lahko povzroči senzibilizacijo pri kožnem kontaktu, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. Pri nenamernem stiku kože z zdravilom, je potrebno kožo nemudoma sprati z milom in vodo.

Po uporabi umijte roke.

V primeru nenamernega samo-injiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Če po nenamernem stiku obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo (zaradi npr. srbenja, težav z dihanjem, izpuščajev, zatekanja na obrazu, slabosti, bruhanja), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Brejest in laktacija

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični ali maternotoksični učinki. Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktaciji ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi):

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikratno oziroma petkratno terapevtski odmerek, so bili opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu vbizgavanja, glasno oglašanje in nemir. V primeru vbizgavanja v zadnjo nogo so bili opaženi tudi znaki ohromelosti.

Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem ali farmacevtom. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITVE NAVODIL ZA UPORABO

Podrobne informacije o tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>

15. DRUGE INFORMACIJE

Tulatromicin je polsintetično protimikrobno zdravilo iz skupine makrolidov, ki izvira iz produktov fermentacije. Za razliko od drugih makrolidov ima tulatromicin podaljšano delovanje, ki je posledica treh amino skupin; ravno zaradi njih uvrščamo tulatromicin v kemično podskupino triamilidov.

Makrolidi so antibiotiki z bakteriostatičnim načinom delovanja, ki zavirajo sintezo nujno potrebnih proteinov s selektivno vezavo na bakterijsko ribosomalno RNK. Pri tem pospešujejo disociacijo peptidil-tRNK iz ribosomov med procesom translokacije.

Tulatromicin izkazuje *in vitro* aktivnost proti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica* to je proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejši povzročitelji obolenj dihal pri prašičih. Pri nekaterih izolatih *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povišane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) je postavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin proti *P. multocida* in *B. bronchiseptica* prašičjega respiratornega izvora pri ≤ 16 µg/ml za občutljive in pri ≥ 64 µg/ml za odporne. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri ≤ 64 µg/ml. CLSI je tudi objavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin na podlagi disk difuzijske metode (CLSI dokument VET 08, 4. izdaja, 2018). Kliničnih mejnih vrednosti za *H. parasuis* ni na razpolago. Niti EUCAST, niti CLSI nista razvili standardnih metod za preskušanje protimikrobnih sredstev proti veterinarskim *Mycoplasma* vrstam in tako tudi interpretacijski kriteriji niso bili določeni.

Rezistenca na makrolide se lahko razvije zaradi mutacij genov, ki kodirajo ribosomalno RNK (rRNK) oziroma nekaterih ribosomalnih proteinov; z encimsko modifikacijo (metilacijo) 23S rRNK tarčnega mesta, kar običajno povzroči povečanje navzkrižne rezistence z likozamidi in skupino B streptogramnov (MLS_B rezistenca); z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. MLS_B rezistenca je lahko sestavna ali pa inducirana. Rezistenca je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, v kolikor je pridružena transposonom, plazmidom, integrativnim in konjugativnim elementom. Dodatno se plastičnost genoma *Mycoplasme* se zveča s horizontalnim prenosom večjih kromosomskih fragmentov.

Tulatromicin poleg protimikrobnih lastnosti, dokazuje tudi imunomodulacijsko in protivnetno delovanje v poskusnih študijah. Pri prašičjih polimorfonuklearnih celicah (PMN; neutrofilci), tulatromicin spodbuja apoptozo (programirana celična smrt) in očiščenje apoptotskih celic z makrofagi. Zmanjša nastajanje proinflammatoryh mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8 in povzroči nastajanje protivnetnega lipida lipoksina A4.

Pri prašičih je za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim vbrizgom v dozi 2,5 mg/ml, prav tako značilna hitra in obsežna absorpcija, ki ji sledi hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišji koncentracija (C_{max}) v plazmi je okoli 0,6 µg/ml, dosežena pa je približno 30 minut po vnosu (T_{max}). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu infekcije v pljučih ni

znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno pojemanje sistemskih učinkov z navideznim polovičnim časom izločitve ($T_{1/2}$) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plaze je nizka, le okoli 40%. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije (V_{ss}), določen po intravenoznem vnosu je 13,2 L/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po podkožnem vnosu pri govedu je približno 88%.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.