

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadrži:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 100 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka	Kvantitativni sastav ako su te informacije bitne za pravilnu primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda
Monotioglicerol	5 mg
Propilen glikol	
Citratna kiselina	
Klorovodična kiselina	
Natrijev hidroksid	
Voda za injekcije	

Bistra bezbojna do žućkasta otopina.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Goveda, svinje i ovce

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Goveda:

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

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

Svinje:

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

Ovce:

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

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili bilo koje pomoćne tvari.

3.4 Posebna upozorenja

Pokazano je da se križna rezistencija javlja između tulatromicina i drugih makrolida u ciljnim patogenima. Primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda treba pažljivo razmotriti kada je testiranje osjetljivosti pokazalo rezistenciju na tulatromicin jer njegova učinkovitost može biti smanjena. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

Ovce:

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

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

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjenu proizvoda treba temeljiti na identifikaciji i osjetljivosti ciljnih patogena. Ako to nije moguće, liječenje se treba temeljiti na epizootiološkim podacima i saznanjima o osjetljivosti ciljnih patogena na razini farme ili lokalnog područja/regije.

Prilikom primjene proizvoda treba uzeti u obzir službene, nacionalne i regionalne smjernice o antimikrobnim tvarima.

Antibiotik s nižim rizikom za selekciju antimikrobne rezistencije (niža AMEG kategorija) trebao bi se koristiti kao prva linija liječenja gdje ispitivanje osjetljivosti ukazuje na vjerojatnu učinkovitost tog pristupa.

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

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

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

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

Operite ruke nakon primjene.

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

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

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

3.6 Štetni događaji

Govedo:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	oteklina na mjestu injekcije ¹ , fibroza na mjestu injekcije ¹ , krvarenje na mjestu injekcije ¹ , edem na mjestu injekcije ¹ , reakcija na mjestu injekcije ² , bol na mjestu injekcije ³
--	--

¹ Mogu potrajati do 30 dana nakon primjene.

² Reverzibilne promjene kongestije.

³ Prolazno.

Svinje:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Reakcija na mjestu injekcije ^{1,2} , fibroza na mjestu injekcije ¹ , krvarenje na mjestu injekcije ¹ , edem na mjestu injekcije ¹
--	---

¹ Mogu potrajati do 30 dana nakon primjene.

² Reverzibilne promjene kongestije.

Ovce:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Nelagoda ¹
--	-----------------------

¹ Prolazno, povlači se unutar nekoliko minuta: odmahivanje glavom, trljanje mjesta injiciranja, uzmicanje.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti VMP-a. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinar, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u uputi o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Nije ispitana neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda za vrijeme graviditeta i laktacije. Primijeniti tek nakon što odgovorni veterinar procijeni omjer koristi i rizika. Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima nisu dokazala teratogene, fetotoksične ili maternotoksične učinke.

3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Nisu poznate.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Goveda:

Supkutana primjena.

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

Svinje:

Intramuskularna primjena.

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

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

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

Ovce:

Intramuskularna primjena.

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

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu. Za višestruko korištenje bočice, savjetuje se uporaba aspirirajuće igle ili automatske štrcaljke kako bi se izbjeglo prekomjerno probadanje čepa.

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

Kod goveda kojima je primijenjena trostruko, peterostruko ili deseterostruko veća doza od propisane, uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju nelagodi na mjestu injiciranja i uključuju nemir, tresenje glavom, kopanje zemlje papkom i kratkotrajni gubitak apetita. Blaga degeneracija miokarda primijećena je kod goveda koja su primila peterostruku do šestostruku preporučenu dozu.

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

U janjadi (starih približno 6 tjedana) kojoj je primijenjena trostruko ili peterostruko veća doza od terapijske, zabilježeni su prolazni znakovi pripisani nelagodi na mjestu injiciranja, što uključuje hodanje unatrag, tresenje glavom, trljanje mjesta ubrizgavanja, ležanje i ustajanje, blejanje.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Goveda (meso i iznutrice): 22 dana.

Svinje (meso i iznutrice): 13 dana.

Ovce: (meso i iznutrice): 16 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.

Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog poroda.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd: QJ01FA94

4.2 Farmakodinamika

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Farmakokinetika

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

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

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

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

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

5.2 Rok valjanosti

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

5.3 Posebne mjere čuvanja

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Staklena bočica tipa I zatvorena s klorobutil- gumenim čepom obloženim fluoropolimerom i zapečaćeno aluminijskom kapicom.

Veličine pakiranja:

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 20 ml.

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 50 ml.

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 100 ml.

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 250 ml.

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 500 ml.

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

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

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični veterinarsko-medicinski proizvod.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/001 (20 ml)

EU/2/03/041/002 (50 ml)

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

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

EU/2/03/041/005 (500 ml)

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11/11/2003.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

{DD/MM/GGGG}

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadrži:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 25 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka	Kvantitativni sastav ako su te informacije bitne za pravilnu primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda
Monotioglicerol	5 mg
Propilen glikol	
Citratna kiselina	
Klorovodična kiselina	
Natrijev hidroksid	
Voda za injekcije	

Bistra bezbojna do žućkasta otopina.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Svinje.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

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

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili bilo koje pomoćne tvari.

3.4 Posebna upozorenja

Pokazano je da se križna rezistencija javlja između tulatromicina i drugih makrolida u ciljnim patogenima. Primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda treba pažljivo razmotriti kada je testiranje osjetljivosti pokazalo rezistenciju na tulatromicin jer njegova učinkovitost može biti smanjena. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjenu proizvoda treba temeljiti na identifikaciji i osjetljivosti ciljnih patogena. Ako to nije moguće, liječenje se treba temeljiti na epizootiološkim podacima i saznanjima o osjetljivosti ciljnih patogena na razini farme ili lokalnog područja/regije.

Prilikom primjene proizvoda treba uzeti u obzir službene, nacionalne i regionalne smjernice o antimikrobnim tvarima.

Antibiotik s nižim rizikom za selekciju antimikrobne rezistencije (niža AMEG kategorija) trebao bi se koristiti kao prva linija liječenja gdje ispitivanje osjetljivosti ukazuje na vjerojatnu učinkovitost tog pristupa.

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

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

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

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

Operite ruke nakon primjene.

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

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

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

3.6 Štetni događaji

Svinje:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Reakcija na mjestu injekcije ^{1,2} , fibroza na mjestu injekcije ¹ , krvarenje na mjestu injekcije ¹ , edem na mjestu injekcije ¹
--	---

¹ Mogu potrajati do 30 dana nakon primjene.

² Reverzibilne promjene kongestije.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti VMP-a. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinaru, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u uputi o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Nije ispitana neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda za vrijeme graviditeta i laktacije. Primijeniti tek nakon što odgovorni veterinar procijeni omjer koristi i rizika. Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima nisu dokazala teratogene, fetotoksične ili maternotoksične učinke.

3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Nisu poznate.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Intramuskularna primjena.

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

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

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

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu. Za višestruko korištenje bočice, savjetuje se uporaba aspirirajuće igle ili automatske štrcaljke kako bi se izbjeglo prekomjerno probadanje čepa.

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

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

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Meso i iznutrice: 13 dana.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd: QJ01FA94

4.2 Farmakodinamika

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

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

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

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

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

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

4.3 Farmakokinetika

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

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

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

5.2 Rok valjanosti

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

5.3 Posebne mjere čuvanja

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Staklena bočica tipa I zatvorena s klorobutil-gumenim čepom obloženim fluoropolimerom i zapečaćeno aluminijskom kapicom.

Veličine pakiranja:

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 50 ml.

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 100 ml.

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 250 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

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

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični veterinarsko-medicinski proizvod.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/002 (50 ml)

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

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

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11/11/2003.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

{DD/MM/GGGG}

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

PRILOG II.

OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Nema.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O VMP-u

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 100 mg/ml Otopina za injekciju.

2. DJELATNE TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. VELIČINA PAKIRANJA

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda, svinje i ovce.

5. INDIKACIJE

6. PUTOVI PRIMJENE

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

7. KARENCIJE

Karencije:
Meso i iznutrice:
Goveda: 22 dana.
Svinje: 13 dana.
Ovce: 16 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.
Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu, u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog poroda.

8. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}
Nakon prvog probadanja čepa upotrijebiti unutar 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. RIJEČI „PRIJE PRIMJENE PROČITAJTE UPUTU O VMP-u”

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

11. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ”

Samo za primjenu na životinjama.

12. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

13. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium

14. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/001 (20 ml)

EU/2/03/041/002 (50 ml)

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

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

15. BROJ SERIJE

Lot {broj}

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA (500 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 100 mg/ml Otopina za injekciju.

2. DJELATNE TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. VELIČINA PAKIRANJA

500 ml

4. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda.

5. INDIKACIJE

6. PUTOVI PRIMJENE

Supkutana primjena.

7. KARENCIJE

Karencija:
Meso i iznutrice: 22 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.
Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu, u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog poroda.

8. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}
Nakon prvog probadanja čepa upotrijebiti unutar 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. RIJEČI „PRIJE PRIMJENE PROČITAJTE UPUTU O VMP-u”

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

11. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ”

Samo za primjenu na životinjama.

12. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

13. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium

14. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/005 (500 ml)

15. BROJ SERIJE

Lot {broj}

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 25 mg/ml Otopina za injekciju.

2. DJELATNE TVARI

Tulatromicin 25 mg/ml

3. VELIČINA PAKIRANJA

50 ml
100 ml
250 ml

4. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje.

5. INDIKACIJE

6. PUTOVI PRIMJENE

Intramuskularna primjena.

7. KARENCIJE

Karencija:
Meso i iznutrice: 13 dana.

8. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}
Nakon prvog probadanja čepa upotrijebiti unutar 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. RIJEČI „PRIJE PRIMJENE PROČITAJTE UPUTU O VMP-u”

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

11. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ”

Samo za primjenu na životinjama.

12. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

13. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium

14. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/03/041/006 (50 ml)

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

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

15. BROJ SERIJE

Lot {broj}

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA (100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 100 mg/ml Otopina za injekciju.

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda, svinje i ovce.

4. PUTOVI PRIMJENE

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

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

5. KARENCIJE

Karencije:
Meso i iznutrice:
Goveda: 22 dana.
Svinje: 13 dana.
Ovce: 16 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.
Ne primjenjivati gravidnim životinjama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu, u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog poroda.

6. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon prvog probadanja čepa upotrijebiti u roku od 28 dana. Upotrijebiti do...

7. POSEBNE MJERE ČUVANJA

8. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium

9. BROJ SERIJE

Lot {broj}

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA (500 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 100 mg/ml Otopina za injekciju.

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Govedo.

4. PUTOVI PRIMJENE

Supkutana primjena.

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

5. KARENCIJE

Karencija:

Meso i iznutrice: 22 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.

Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu, u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog poroda.

6. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon prvog probadanja čepa upotrijebiti u roku od 28 dana. Upotrijebiti do...

7. POSEBNE MJERE ČUVANJA

8. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium

9. BROJ SERIJE

Lot {broj}

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA (100 ml / 250 ml)

NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin 25 mg/ml Otopina za injekciju.

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromcin 25 mg/ml

CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje.

4. PUTOVI PRIMJENE

Intramuskularna primjena.

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

5. KARENCIJE

Karencija:

Meso i iznutrice: 13 dana.

6. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon prvog probadanja čepa upotrijebiti u roku od 28 dana. Upotrijebiti do...

7. POSEBNE MJERE ČUVANJA

8. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis Belgium

9. BROJ SERIJE

Lot {broj}

**OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKIRANJIMA**

BOČICA (20 ml / 50 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin

KVANTITATIVNI PODATCI O DJELATNIM TVARIMA

Tulatromicin 100 mg/ml

BROJ SERIJE

Lot {broj}

4. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon prvog probadanja čepa upotrijebiti u roku od 28 dana. Upotrijebiti do...

**OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKIRANJIMA**

BOČICA (50 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin

2. KVANTITATIVNI PODATCI O DJELATNIM TVARIMA

Tulatromicin 25 mg/ml

3. BROJ SERIJE

Lot {broj}

4. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon prvog probadanja čepa upotrijebiti u roku od 28 dana. Upotrijebiti do...

B. UPUTA O VMP-u

UPUTA O VMP-u

1. Naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda

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

2. Sastav

Svaki ml sadrži:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 100 mg

Pomoćna tvar:

Monotioglicerol 5 mg

Bistra bezbojna do žućkasta tekućina.

3. Ciljne vrste životinja

Goveda, svinje i ovce.

4. Indikacije za primjenu

Goveda

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

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

Svinje

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja uzrokovane bakterijama i mikoplazmama *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti unutar 2 – 3 dana.

Ovce

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

5. Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili bilo koje pomoćne tvari.

6. Posebna upozorenja

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Pokazano je da se križna rezistencija javlja između tulatromicina i drugih makrolida u ciljnim patogenima.. Primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda treba pažljivo razmotriti kada je testiranje osjetljivosti pokazalo rezistenciju na tulatromicin jer njegova učinkovitost može biti smanjena. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

Ovce:

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

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

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u životinja:

Primjenu proizvoda treba temeljiti na identifikaciji i osjetljivosti ciljnih patogena. Ako to nije moguće, liječenje se treba temeljiti na epizootiološkim podacima i saznanjima o osjetljivosti ciljnih patogena. Prilikom primjene proizvoda treba uzeti u obzir službene, nacionalne i regionalne smjernice o antimikrobnim tvarima.

Antibiotik s nižim rizikom za selekciju antimikrobne rezistencije (niža AMEG kategorija) trebao bi se koristiti kao prva linija liječenja gdje ispitivanje osjetljivosti ukazuje na vjerojatnu učinkovitost tog pristupa.

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

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

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

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

U slučaju da se VMP nehotečajno samoinjicira, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

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

Graviditet i laktacija:

Nije ispitana neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda za vrijeme graviditeta i laktacije. Primijeniti tek nakon što odgovorni veterinar procijeni omjer koristi i rizika. Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima nisu dokazala teratogeni, fetotoksični ili maternotoksični učinak.

Interakcija s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije:

Nisu poznate.

Predoziranje:

Kod goveda kojima je primijenjena trostruko, peterostruko ili deseterostruko veća doza od propisane, uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju nelagodi na mjestu injiciranja i uključuju nemir, tresenje glavom, kopanje zemlje papkom i kratkotrajni gubitak apetita. Blaga degeneracija miokarda primijećena je kod goveda koja su primila peterostruko do šesterostruko veću dozu od preporučene.

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

U janjadi (starih približno 6 tjedana) kojoj je primijenjena trostruko ili peterostruko veća doza od preporučene, zabilježeni su prolazni znakovi pripisani nelagodi na mjestu injiciranja, što uključuje hodanje unatrag, tresenje glavom, trljanje mjesta ubrizgavanja, ležanje i ustajanje, blejanje.

Glavne inkompatibilnosti:

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

7. Štetni događaji

Govedo:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):
Otekline na mjestu injekcije ¹ , fibroza na mjestu injekcije ¹ , krvarenje na mjestu injekcije ¹ , edem na mjestu injekcije ¹ , reakcija na mjestu injekcije ² , bol na mjestu injekcije ³

¹ Mogu potrajati do 30 dana nakon primjene.

² Reverzibilne promjene kongestije.

³ Prolazno.

Svinje:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):
Reakcija na mjestu injekcije ^{1,2} , fibroza na mjestu injekcije ¹ , krvarenje na mjestu injekcije ¹ , edem na mjestu injekcije ¹

¹ Mogu potrajati do 30 dana nakon primjene.

² Reverzibilne promjene kongestije.

Ovce:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):
Nelagoda ¹

¹ Prolazno, povlači se unutar nekoliko minuta: odmahivanje glavom, trljanje mjesta injiciranja, uzmicanje.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti proizvoda. Ako primijetite bilo koju nuspojavu, čak i onu koja nije navedena u ovoj uputi o VMP-u, ili mislite da VMP nije djelovao, obratite se prvo veterinaru. Štetne događaje možete prijaviti i nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet koristeći se podacima za kontakt na kraju ove upute ili putem nacionalnog sustava za prijavljivanje: {podatci o nacionalnom sustavu}.

8. Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, putovi i način primjene

Goveda

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

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

Svinje

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

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

Ovce

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

Pojedinačna intramuskularna injekcija u vrat.

9. Savjeti za ispravnu primjenu

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

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu. Za višestruko korištenje bočice, savjetuje se uporaba aspirirajuće igle ili automatske štrcaljke kako bi se izbjeglo prekomjerno probadanje čepa.

10. Karencije

Goveda (meso i iznutrice): 22 dana.

Svinje (meso i iznutrice): 13 dana.

Ovce (meso i iznutrice): 16 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.

Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu, u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog poroda.

11. Posebne mjere čuvanja

Držati izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

Ne koristite ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nakon isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi nakon Exp.. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 28 dana.

12. Posebne mjere za zbrinjavanje

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

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični veterinarsko-medicinski proizvod.

Pitajte veterinara ili ljekarnika kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni. Te bi mjere trebale pomoći u zaštiti okoliša.

13. Klasifikacija veterinarsko-medicinskih proizvoda

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

14. Brojevi odobrenja za stavljanje u promet i veličine pakiranja

EU/2/03/041/001-005

Veličine pakiranja:

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 20 ml.

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 50 ml.

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 100 ml.

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 250 ml.

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 500 ml.

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

15. Datum posljednje revizije upute o VMP-u

{DD/MM/GGGG}

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

16. Podatci za kontakt:

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

Zoetis Belgium

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-La-Neuve

Belgija

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

FAREVA AMBOISE

Zone Industrielle,

29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Francuska

ili

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

Lokalni predstavnici i podatci za kontakt za prijavu sumnji na nuspojave:

België/Belgique/Belgien

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
BE-1930 Zaventem
Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189

Lietuva

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgija
Tel: +370 610 05088

Република България

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Белгия
Тел: +359 888 51 30 30

Luxembourg/Luxemburg

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belsch
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11

Česká republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
CZ 150 00 Praha
Tel: +420 257 101 111

Magyarország

Zoetis Hungary Kft.
Csörsz u. 41.
HU-1124 Budapest
Tel.: +36 1 224 5200

Danmark

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Malta

Agrimed Limited
Mdina Road, Zebbug ZBG 9016,
MT
Tel: +356 21 465 797

Deutschland

Zoetis Deutschland GmbH
Schellingstr. 1
DE-10785 Berlin
Tel: +49 30 2020 0049
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Nederland

Zoetis B.V.
Rivium Westlaan 74
NL-2909 LD Capelle aan den IJssel
Tel: +31 (0)10 714 0900

Eesti

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgia
Tel: +370 610 05088

Ελλάδα

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
EL-15125 Αττική
Τηλ: +30 210 6791900

España

Zoetis Spain, S.L.
Parque Empresarial Vía Norte Edificio nº1,
c/ Quintanavides nº13
ES-28050 Madrid
Tel: +34 91 4191900

France

Zoetis France
10 rue Raymond David
FR-92240 Malakoff
Tél: +33 (0)800 73 00 65

Hrvatska

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2
HR-10000 Zagreb
Tel: +385 1 6441 462

Ireland

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

Ísland

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmörku
Sími: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Norge

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmark
Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich

Zoetis Österreich GmbH
Floridsdorfer Hauptstr. 1
AT-1210 Wien
Tel: +43 (0)1 2701100 100
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Polska

Zoetis Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
PL - 02-676 Warszawa
Tel.: +48 22 2234800

Portugal

Zoetis Portugal Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
PT-2740-271 Porto Salvo
Tel: +351 21 042 72 00

România

Zoetis România S.R.L.
Expo Business Park, 54A Aviator Popișteanu,
Clădirea 2, Etaj 1-3, Sector 1,
București, 012095 - RO
Tel: +40785019479

Slovenija

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2,
10000 Zagreb,
Hrvaška
Tel: +385 1 6441 462

Slovenská republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
150 00 Praha
Česká republika
Tel: +420 257 101 111

Italia

Zoetis Italia S.r.l.
Via Andrea Doria 41M,
IT-00192 Roma
Tel: +39 06 3366 8111

Suomi/Finland

Zoetis Finland Oy
Bulevardi 21 / SPACES
FI-00180 Helsinki/Helsingfors
Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Κύπρος

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
15125, Αττική
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6791900

Sverige

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmark
Tel: +46 (0) 76 760 0677
adr.scandinavia@zoetis.com

Latvija

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgija
Tel: +370 610 05088

United Kingdom (Northern Ireland)

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

17. Ostale informacije

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

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

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

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

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

Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

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

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

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

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

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

UPUTA O VMP-u

1. Naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda

Draxxin 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje

2. Sastav

Svaki ml sadrži:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 25 mg/ml

Pomoćna tvar:

Monotioglicerol 5 mg/ml

Bistra bezbojna do žućkasta otopina za injekciju.

3. Ciljne vrste životinja

Svinje.

4. Indikacije za primjenu

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

5. Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili bilo koje pomoćne tvari.

6. Posebna upozorenja

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Pokazano je da se križna rezistencija javlja između tulatromicina i drugih makrolida u ciljnim patogenima. Primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda treba pažljivo razmotriti kada je testiranje osjetljivosti pokazalo rezistenciju na tulatromicin jer njegova učinkovitost može biti smanjena. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjenu proizvoda treba temeljiti na identifikaciji i osjetljivosti ciljnih patogena. Ako to nije moguće, liječenje se treba temeljiti na epizootiološkim podacima i saznanjima o osjetljivosti ciljnih patogena na razini farme ili lokalnog područja/regije.

Prilikom primjene proizvoda u obzir treba uzeti službene, nacionalne i regionalne smjernice o antimikrobnim tvarima.

Antibiotik s nižim rizikom za selekciju antimikrobne rezistencije (niža AMEG kategorija) trebao bi se koristiti kao prva linija liječenja gdje ispitivanje osjetljivosti ukazuje na vjerojatnu učinkovitost tog pristupa.

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

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

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

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

Operite ruke nakon primjene.

U slučaju da se VMP nehotečajno samoinjicira, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

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

Graviditet i laktacija:

Nije ispitana neškodljivost tulatromicina za vrijeme graviditeta i laktacije. Primijeniti tek nakon što odgovorni veterinar procijeni omjer koristi i rizika. Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima nisu dokazala teratogeni, fetotoksični ili maternotoksični učinak.

Interakcija s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije:

Nisu poznate.

Predoziranje:

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

Glavne inkompatibilnosti:

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

7. Štetni događaji

Svinje:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):

Reakcija na mjestu injekcije ^{1,2} , fibroza na mjestu injekcije ¹ , krvarenje na mjestu injekcije ¹ , edem na mjestu injekcije ¹

¹ Mogu potrajati do 30 dana nakon primjene.

² Reverzibilne promjene kongestije.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti proizvoda. Ako primijetite bilo koju nuspojavu, čak i onu koja nije navedena u ovoj uputi o VMP-u, ili mislite da VMP nije djelovao, obratite se prvo veterinaru. Štetne događaje možete prijaviti i nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u

promet koristeći se podacima za kontakt na kraju ove upute ili putem nacionalnog sustava za prijavljivanje: {podatci o nacionalnom sustavu}.

8. Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, putovi i način primjene

Pojedinačna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml veterinarsko-medicinskog proizvoda/10 kg tjelesne težine) u vrat.

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

9. Savjeti za ispravnu primjenu

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

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu. Za višestruko korištenje bočice, savjetuje se uporaba posebne igle za navlačenje ili automatske štrcaljke kako bi se izbjeglo prekomjerno probadanje čepa.

10. Karencije

Meso i iznutrice: 13 dana.

11. Posebne mjere čuvanja

Držati izvan pogleda i dohvata djece.

Ne koristite ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nakon isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi nakon Exp. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 28 dana.

12. Posebne mjere za zbrinjavanje

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

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični veterinarsko-medicinski proizvod. Te bi mjere trebale pomoći u zaštiti okoliša.

Pitajte veterinara ili ljekarnika kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni.

13. Klasifikacija veterinarsko-medicinskih proizvoda

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

14. Brojevi odobrenja za stavljanje u promet i veličine pakiranja

EU/2/03/041/006-008

Veličine pakiranja:

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 50 ml.

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 100 ml.

Kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu od 250 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

15. Datum posljednje revizije upute o VMP-u

{DD/MM/GGGG}

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

16. Podatci za kontakt:

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

Zoetis Belgium

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-La-Neuve

Belgija

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

Zoetis Belgium

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-La-Neuve

Belgija

ili

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.

Ctra. de Camprodón, s/nº

Finca La Riba

Vall de Bianya

Gerona 17813

Španjolska

Lokalni predstavnici i podatci za kontakt za prijavu sumnji na nuspojave:

België/Belgique/Belgien

Zoetis Belgium

Mercuriusstraat 20

BE-1930 Zaventem

Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189

Lietuva

Zoetis Belgium

Mercuriusstraat 20

1930 Zaventem

Belgija

Tel: +370 610 05088

Република България

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Белгия
Тел: +359 888 51 30 30

Česká republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
CZ 150 00 Praha
Tel: +420 257 101 111

Danmark

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Deutschland

Zoetis Deutschland GmbH
Schellingstr. 1
DE-10785 Berlin
Tel: +49 30 2020 0049
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Eesti

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgia
Tel: +370 610 05088

Ελλάδα

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
EL-15125 Αττική
Τηλ: +30 210 6791900

España

Zoetis Spain, S.L.
Parque Empresarial Vía Norte Edificio nº1,
c/ Quintanavides nº13
ES-28050 Madrid
Tel: +34 91 4191900

France

Zoetis France
10 rue Raymond David
FR-92240 Malakoff
Tél: +33 (0)800 73 00 65

Luxembourg/Luxemburg

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belsch
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11

Magyarország

Zoetis Hungary Kft.
Csörsz u. 41.
HU-1124 Budapest
Tel.: +36 1 224 5200

Malta

Agrimed Limited
Mdina Road, Zebbug ZBG 9016,
MT
Tel: +356 21 465 797

Nederland

Zoetis B.V.
Rivium Westlaan 74
NL-2909 LD Capelle aan den IJssel
Tel: +31 (0)10 714 0900

Norge

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmark
Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich

Zoetis Österreich GmbH
Floridsdorfer Hauptstr. 1
AT-1210 Wien
Tel: +43 (0)1 2701100 100
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Polska

Zoetis Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
PL - 02-676 Warszawa
Tel.: +48 22 2234800

Portugal

Zoetis Portugal Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
PT-2740-271 Porto Salvo
Tel: +351 21 042 72 00

Hrvatska

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2
HR-10000 Zagreb
Tel: +385 1 6441 462

Ireland

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

Ísland

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmörku
Sími: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Italia

Zoetis Italia S.r.l.
Via Andrea Doria 41M,
IT-00192 Roma
Tel: +39 06 3366 8111

Κύπρος

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
15125, Αττική
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6791900

Latvija

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgija
Tel: +370 610 05088

România

Zoetis România S.R.L.
Expo Business Park, 54A Aviator Popișteanu,
Clădirea 2, Etaj 1-3, Sector 1,
București, 012095 - RO
Tel: +40785019479

Slovenija

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2,
10000 Zagreb,
Hrvaška
Tel: +385 1 6441 462

Slovenská republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
150 00 Praha
Česká republika
Tel: +420 257 101 111

Suomi/Finland

Zoetis Finland Oy
Bulevardi 21 / SPACES
FI-00180 Helsinki/Helsingfors
Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Sverige

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 Köpenhamn
Danmark
Tel: +46 (0) 76 760 0677
adr.scandinavia@zoetis.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

17. Ostale informacije

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

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

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

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

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

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

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