

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Draxxin 100 mg/ml injektioneste, liuos, naudalle, sialle ja lampaalle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatomysiini 100 mg

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus	Määrällinen koostumus, jos tämä tieto on tarpeen eläinlääkkeen annostelemiseksi oikein
Monotioglyseroli	5 mg
Propyleeniglykoli	
Sitruunahappo	
Kloorivetyhappo	
Natriumhydroksidi	
Injektionesteisiin käytettävä vesi	

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

3. KLIINiset TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlaji(t)

Nauta, sika ja lammas.

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Nauta:

Naudan hengitystieinfektioiden (BRD, bovine respiratory disease) hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* tai *Mycoplasma bovis*. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä.

Naudan infektiivisen keratokonjunktiviitin hoito (IBK, infectious bovine keratoconjunctivitis), kun sen aiheuttajana *Moraxella bovis*.

Sika:

Sian hengitystieinfektioiden hoito (SRD, swine respiratory disease) ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* tai *Bordetella bronchiseptica*. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä. Tätä eläinlääkevalmistetta tulisi antaa vain, jos taudin oletetaan kehittyvän sioille 2–3 vuorokauden kuluessa.

Lammas:

Tarttuvan pododermatiitin (sorkkavälin ajotulehduksen) varhaisvaiheiden hoito silloin, kun

aiheuttajana on virulentti *Dichelobacter nodosus* ja sairaus vaatii systeemistä hoitoa.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille.

3.4 Erityisvaroitukset

Tulatromysiinin ja muiden makrolidien välillä on osoitettu ristiresistenssiä kohdepatogeenissä (kohdepatogeenissa). Eläinlääkkeen käyttöä tulee harkita huolellisesti, jos herkkyytestit ovat osoittaneet resistenssiä tulatromysiinille, koska sen teho saattaa heikentyä. Ei saa antaa samanaikaisesti vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden, kuten muiden makrolidien tai linkosamidien, kanssa.

Lammas:

Sorkkavälin ajotulehduksen mikrobilääkehoidon teho voi heikentyä muista syistä, kuten märkien olosuhteiden sekä epäasianmukaisen maatilanhoidon takia. Sorkkavälin ajotulehduksen hoitoon tulee siksi liittää muita karjanhoidollisia toimenpiteitä, kuten kuivien elinolojen järjestäminen.

Hyvälaatuisen sorkkavälin ajotulehduksen antibiootihoidon ei katsota olevan asianmukaista. Tulatromysiinin teho on osoittautunut vähäiseksi lampaille, joilla on vaikeat kliiniset oireet tai krooninen sorkkavälin ajotulehdus, ja siksi sitä tulee antaa vain sairauden varhaisvaiheessa.

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:

Lääkkeen käytön tulisi perustua kohdepatogeenin tunnistamiseen ja herkkyytestaukseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologisiin tietoihin kohdepatogeenien herkkyydestä tilatasolla tai paikallisella/alueellisella tasolla. Valmisteen käytössä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viranomaismääräykset sekä kansalliset ja paikalliset määräykset.

Ensilinjan hoidossa tulee käyttää antibioottia, jolla on pienempi riski mikrobilääkeresistenssin valintaan (alempi AMEG-luokka), jos herkkyytestit viittaavat tämän lähestymistavan todennäköiseen tehokkuuteen.

Jos yliherkkyysreaktio ilmaantuu, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Tulatromysiini ärsyttää silmiä. Jos valmistetta vahingossa joutuu silmiin, huuhtelee silmät välittömästi puhtaalla vedellä.

Tulatromysiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle, mikä voi aiheuttaa esim. ihon punoitusta (eryteemaa) ja/tai dermatiittia. Jos lääkettä vahingossa joutuu iholle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Jos on syytä epäillä allergista reaktiota altistumisen jälkeen (oireina esim. kutina, hengitysvaikeudet, nokkosihottuma, kasvojen turvotus, pahoinvointi tai oksentelu), altistunutta henkilöä on hoidettava asianmukaisella tavalla. Käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Nauta:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Injektiokohdan turvotus ¹ , injektiokohdan fibroosi ¹ , injektiokohdan verenvuoto ¹ , injektiokohdan reaktio ² , injektiokohdan kipu ³
---	---

¹Voi kestää keskimäärin 30 päivää.

²Palautuvat kongestiiviset muutokset.

³Ohimenevä.

Sika:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Injektiokohdan reaktio ^{1,2} , injektiokohdan fibroosi ¹ , injektiokohdan verenvuoto ¹ , injektiokohdan turvotus ¹
---	---

¹Voi kestää keskimäärin 30 päivää.

²Palautuvat kongestiiviset muutokset.

Lammas:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Epämukavuuden tunne ¹
---	----------------------------------

¹Oireet häviävät muutamassa minuutissa: pään ravistelu, injektiokohdan ärsytys, peruuttaminen.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeiden turvallisuuden jatkuvan seurannan. Ilmoitukset lähetetään mieluiten eläinlääkärin kautta joko myyntiluvan haltijalle tai kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Lisätietoja yhteystiedoista on pakkausselosteessa.

3.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella. Rotille ja kaniineille tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia, sikiötoksisia tai emälle toksisia vaikutuksia.

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

3.9 Antoreitit ja annostus

Nauta:

Nahan alle.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä/40 elopainokiloa) nahanalaisesti yhtenä injektiona. Hoidettaessa yli 300 kg painavaa nautaa annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 7,5 ml.

Sika:

Lihakseen.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä /40 elopainokiloa) yhtenä lihaksensisäisenä injektiona niskaan.

Hoidettaessa yli 80 kg painavia sikoja annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 2 ml.

Minkä tahansa hengitystiesairauden kyseessä ollessa on suositeltavaa hoitaa eläimiä taudin alkuvaiheessa ja arvioida hoidon vaste 48 tunnin kuluttua injektion antamisesta. Jos hengitystiesairauden kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, vaihdetaan lääkitys toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Lammas:

Lihakseen.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä /40 elopainokiloa) yhtenä lihaksensisäisenä injektiona niskaan.

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti. Kun samasta injektiopullostaa otetaan useita annoksia, on suositeltavaa käyttää aspiraationeulaa tai moniannosruiskua, jotta tulppaa ei lävistettäisi liian usein.

3.10 Yliannostuksen oireet (sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet)

Kun naudalle annettiin kolme, viisi tai kymmenen kertaa suositusannoksia suurempia annoksia, havaittiin ohimeneviä, injektiokohdan ärsytykseen liittyviä oireita, joita olivat levottomuus, pään ravistelu, maan polkeminen ja lyhyen aikaa kestänyt ruokahaluttomuus. Lievää sydänlihaksen degeneraatiota on havaittu naudoilla, jotka saivat annoksen, joka oli viisi tai kuusi kertaa suositeltua annosta suurempi.

Nuorilla, noin 10 kg painavilla sioilla, joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni voimakkaana ääntelynä ja levottomuutena. Lisäksi havaittiin ontumista, kun injektio annettiin takajalkaan.

Karitsoilla (noin 6 viikon ikäisillä), joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni taaksepäin kävelynä, pään ravisteluna, injektiokohdan hankaamisena, makuulle laskeutumisena ja ylös nousemisena, määkimisenä.

3.11 Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Nauta (teurastus): 22 vrk.

Sika (teurastus): 13 vrk.

Lammas (teurastus): 16 vrk.

Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi: QJ01FA94

4.2 Farmakodynamiikka

Tulatromysiini on fermentoimalla tuotettu, puolisynteettinen makrolidiantibiootti. Useista muista makrolideista poiketen sillä on pitkä vaikutusaika, mikä johtuu osittain sen kolmesta amiiniryhmästä. Tämän vuoksi sen kemiallista alaluokkaa nimitetään triamilidiksi.

Makrolidit ovat bakteriostaattisesti vaikuttavia antibiootteja. Ne estävät proteiinien biosynteesiä sitoutumalla selektiivisesti bakteerien ribosomien RNA:han. Ne stimuloivat peptidyyli-tRNA:n dissosiaatiota ribosomista translokaatioprosessin aikana.

Tulatromysiini tehoaa *in vitro* bakteereihin *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*, jotka ovat tavallisimmat naudan hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit, sekä bakteereihin *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica*, jotka ovat tavallisimmat sian hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit. Joissakin *Histophilus somni*- ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* -isolaateissa MIC-arvojen (minimum inhibitory concentration) on havaittu suurentuneen. Teho *Dichelobacter nodosus* (vir) -bakteeriin, joka on yleisin lampaiden tarttuvan pododermatiitin (sorkkavälin ajotulehduksen) aiheuttaja, on osoitettu *in vitro*.

Tulatromysiini tehoaa *in vitro* myös *Moraxella bovis* -bakteeriin, joka on tavallisin naudan infektiivistä keratokonjunktiviittia (IBK) aiheuttava bakteeri.

CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute) asettamat tulatromysiinin kliiniset raja-arvot naudan hengitysteistä peräisin oleville *M. haemolytica*-, *P. multocida*- ja *H. somni* -bakteereille sekä sian hengitysteistä peräisin oleville *P. multocida*- ja *B. bronchiseptica* -bakteereille ovat ≤ 16 mikrogrammaa/ml herkille ja ≥ 64 mikrogrammaa/ml resistentille. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae* -bakteereille herkkyyden raja-arvo on ≤ 64 mikrogrammaa/ml. CLSI on myös julkaissut kiekkokodifruusiomenetelmään perustuvia kliinisiä raja-arvoja tulatromysiinille (CLSI-asiakirja VET08, 4. painos, 2018). *H. parasuis* -bakteerille ei ole saatavilla kliinisiä raja-arvoja. Eläinten *Mycoplasma*-bakteereja vastaan tehoavien bakteerilääkkeiden tutkimiseen EUCAST tai CLSI eivät ole kehittäneet standardoituja menetelmiä, joten tulkintakriteerejä ei siksi ole määritetty.

Makrolidiresistenssi voi kehittyä mutaatiolla geeneissä, jotka koodaavat ribosomien RNA:ta (rRNA), tai eräissä ribosomiproteiineissa. Resistenssi voi syntyä myös entsymaattisesti (metylaatio) ribosomi 23S rRNA:n vaikutuskohdan muuttuessa, mikä yleensä lisää ristiresistenssiä linkosamideille ja B-ryhmän streptogramiineille (MLS_B-resistenssi). Lisäksi resistenssi voi johtua entsymaattisesta inaktivaatiosta tai makrolidin ulosvirtauksesta. MLS_B-resistenssi voi olla joko konstitutiivista tai induoituvaa. Resistenssi voi olla kromosomaalista tai plasmidin koodaamaa ja se voi siirtyä, jos resistenssi liittyy transposoneihin, plasmideihin tai integratiivisiin ja konjugatiivisiin elementteihin. Lisäksi suurten kromosomaalisten fragmenttien horisontaalinen siirtyminen tehostaa *Mycoplasma*-bakteerien genomien plastisuutta.

Antimikrobisen vaikutuksen lisäksi tulatromysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatromysiini edistää apoptoosia (ohjelmoitua solukuolemaa) sekä naudan että sian liuskatumaaisissa soluissa (neutrofiileissä) ja apoptoottisten solujen poistamista makrofagiin toimesta. Se vähentää pro-inflammatoristen välittäjäaineiden leukotrieni B4:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehdusta lievittävän lipidilipoksiini A4:n tuotannon.

4.3 Farmakokinetiikka

Kun naudalle annettiin tulatromysiiniä subkutaanisesti kerta-annoksella 2,5 mg painokiloa kohden, farmakokineettinen profiili oli seuraava: nopea ja laaja imeytyminen, jota seurasi nopea

jakaantuminen ja hidas eliminaatio. Huippupitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) oli noin 0,5 mikrogrammaa/ml, joka saavutettiin noin 30 minuutin kuluttua annoksen antamisesta ($T_{\max}$). Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. On osoitettu, että tulatromysiini kertyy merkittävästi neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin, mutta sen *in vivo* -pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa ei tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen systeeminen pitoisuus väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 90 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 11 l/kg. Naudalle annetun subkutaanisen annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 90 %.

Kun sialle annettiin tulatromysiiniä kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden lihaksensisäisesti, farmakokineettisessä profiilissa havaittiin samoin nopea ja laaja imeytyminen, jota seurasi nopea jakaantuminen ja hidas eliminaatio. Huippupitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) oli noin 0,6 mikrogrammaa/ml, joka saavutettiin noin 30 minuuttia annoksen antamisen jälkeen ($T_{\max}$). Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. On osoitettu, että tulatromysiini kertyy runsaasti neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin, mutta sen *in vivo* -pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa ei tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen pitoisuus elimistössä väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 91 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Sialle annetun lihaksensisäisen annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 88 %.

Kun lampaille annettiin tulatromysiiniä kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden lihaksensisäisesti, farmakokineettinen profiili oli seuraava: huippupitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) oli 1,19 mikrogrammaa/ml, joka saavutettiin noin 15 minuutissa ($T_{\max}$), ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 69,7 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli noin 60–75 %. Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 31,7 l/kg. Lampaalle annetun lihaksensisäisen annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli 100 %.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkettä ei saa sekoittaa muiden eläinlääkkeiden kanssa.

5.2 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Tyyppin I lasinen injektio pullo, jossa on fluoripolymeerillä päällystetty klooributyyli tulppa ja sinetöity alumiinisuljin.

Pakkaus koot:

Pahvikotelo, jossa yksi 20 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 250 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 500 ml:n injektiopullo. 500 ml:n injektiopulloja ei saa käyttää sikojen ja lampaiden hoitoon).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään lääkkeiden paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä.

6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Zoetis Belgium

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 11/11/2003.

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

{KK.VVVV}

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Draxxin 25 mg/ml injektioneste, liuos, sialle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatomysiini 25 mg

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus	Määrällinen koostumus, jos tämä tieto on tarpeen eläinlääkkeen annostelemiseksi oikein
Monotioglyseroli	5 mg
Propyleeniglykoli	
Sitruunahappo	
Kloorivetyhappo	
Natriumhydroksidi	
Injektionesteisiin käytettävä vesi	

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

3. KLIINiset TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlaji(t)

Sika

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Sian hengitystieinfektioiden hoito (SRD, swine respiratory disease) ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* tai *Bordetella bronchiseptica*. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä. Tätä eläinlääkevalmistetta tulisi antaa vain, jos taudin oletetaan kehittyvän sioille 2–3 vuorokauden kuluessa.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille..

3.4 Erityisvaroitukset

Tulatomysiinin ja muiden makrolidien välillä on osoitettu ristiresistenssiä kohdepatogeeneissa (kohdepatogeeneissa). Eläinlääkkeen käyttöä tulee harkita huolellisesti, jos herkkyystestit ovat osoittaneet resistenssiä tulatomysiinille, koska sen teho saattaa heikentyä.. Ei saa antaa samanaikaisesti vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden, kuten muiden makrolidien tai linkosamidien, kanssa.

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:

Lääkkeen käytön tulisi perustua kohdepatogeenin tunnistamiseen ja herkkyystestaukseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologisiin tietoihin kohdepatogeenien herkkyydestä tilatasolla tai paikallisella/alueellisella tasolla.

Valmisteen käytössä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viranomaismääräykset sekä kansalliset ja paikalliset määräykset. Valmisteyhteenvedon ohjeista poikkeava valmisteen käyttö saattaa lisätä tulatromysiinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja heikentää muiden makrolideilla, linkosamideilla ja B-ryhmän streptogramiineilla toteutettavien hoitojen vaikuttavuutta mahdollisen ristiresistenssin vuoksi.

Ensilinjan hoidossa tulee käyttää antibioottia, jolla on pienempi riski mikrobilääkeresistenssin valintaan (alempi AMEG-luokka), jos herkkyystestit viittaavat tämän lähestymistavan todennäköiseen tehokkuuteen.

Jos yliherkkyysreaktio ilmaantuu, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Tulatromysiini ärsyttää silmiä. Jos valmistetta vahingossa joutuu silmiin, huuhtelee silmät välittömästi puhtaalla vedellä.

Tulatromysiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle, mikä voi aiheuttaa esim. ihon punoitusta (eryteemaa) ja/tai dermatiittia. Jos lääkettä vahingossa joutuu iholle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Jos on syytä epäillä allergista reaktiota altistumisen jälkeen (oireina esim. kutina, hengitysvaikeudet, nokkosihottuma, kasvojen turvotus, pahoinvointi tai oksentelu), altistunutta henkilöä on hoidettava asianmukaisella tavalla. Käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Sika:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Injektiokohdan reaktio ^{1,2} , injektiokohdan fibroosi ¹ , injektiokohdan verenvuoto ¹ , injektiokohdan turvotus ¹
---	---

¹Voi kestää keskimäärin 30 päivää.

²Palautuvat kongestiiviset muutokset.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeiden turvallisuuden jatkuvan seurannan. Ilmoitukset lähetetään mieluiten eläinlääkärin kautta joko myyntiluvan haltijalle tai kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Lisätietoja yhteystiedoista on pakkausselosteessa.

3.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella. Rotille ja kaniineille tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia, sikiötoksisia tai emälle toksisia vaikutuksia.

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

3.9 Antoreitit ja annostus

Lihakseen.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml/10 elopainokiloa) yhtenä lihaksensisäisenä injektiona niskaan.

Hoidettaessa yli 40 kg painavia sikoja annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 4 ml.

Minkä tahansa hengitystiesairauden kyseessä ollessa on suositeltavaa hoitaa eläimiä taudin alkuvaiheessa ja arvioida hoidon vaste 48 tunnin kuluttua injektion antamisesta. Jos hengitystiesairauden kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, vaihdetaan lääkitys toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti. Kun samasta injektiopullosta otetaan useita annoksia, on suositeltavaa käyttää aspiraationeulaa tai moniannosruiskua, jotta tulppaa ei lävistettäisi liian usein.

3.10 Yliannostuksen oireet (sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet)

Nuorilla, noin 10 kg painavilla sioilla, joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni voimakkaana ääntelynä ja levottomuutena. Lisäksi havaittiin ontumista, kun injektio annettiin takajalkaan.

3.11 Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Teurastus: 13 vrk.

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi: QJ01FA94

4.2 Farmakodynamiikka

Tulatromysiini on fermentoimalla tuotettu, puolisynteettinen makrolidiantibiootti. Useista muista makrolideista poiketen sillä on pitkä vaikutusaika, mikä johtuu osittain sen kolmesta amiiniryhmästä. Tämän vuoksi sen kemiallista alaluokkaa nimitetään triamilidiksi.

Makrolidit ovat bakteriostaattisesti vaikuttavia antibiootteja. Ne estävät proteiinien biosynteesiä sitoutumalla selektiivisesti bakteerien ribosomien RNA:han. Ne stimuloivat peptidyyli-tRNA:n dissosiaatiota ribosomista translokaatioprosessin aikana.

Tulatromysiini tehoaa *in vitro* bakteereihin *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica*, jotka ovat tavallisimmat sian hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit. Joissakin *Actinobacillus pleuropneumoniae* -isolaateissa MIC-arvojen (minimum inhibitory concentration) on havaittu suurentuneen.

CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute) asettamat tulatromysiinin kliiniset raja-arvot sian hengitysteistä peräisin oleville *P. multocida*- ja *B. bronchiseptica* -bakteereille ovat ≤ 16 mikrogrammaa/ml = herkkä ja ≥ 64 mikrogrammaa/ml = resistentti. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae* -bakteereille herkkyyden raja-arvoksi on asetettu ≤ 64 mikrogrammaa/ml. CLSI on myös julkaissut kiekкодиффуusiomenetelmään perustuvia kliinisiä raja-arvoja tulatromysiinille, jotka (CLSI-asiakirja VET08, 4. painos, 2018). *H. parasuis* -bakteerille ei ole saatavilla kliinisiä raja-arvoja. Eläinten *Mycoplasma*-bakteereja vastaan tehoavien bakteerilääkkeiden tutkimiseen EUCAST tai CLSI eivät ole kehittäneet standardoituja menetelmiä, joten tulkintakriteerejä ei siksi ole määritelty.

Makrolidiresistenssi voi kehittyä mutaatiolla geeneissä, jotka koodaavat ribosomien RNA:ta (rRNA), tai eräissä ribosomiproteiineissa. Resistenssi voi syntyä myös entsymaattisesti (metylaatio) ribosomi 23S rRNA:n vaikutuskohdan muuttuessa, mikä yleensä lisää ristiresistenssiä linkosamideille ja B-ryhmän streptogramiineille (MLS_B-resistenssi). Lisäksi resistenssi voi johtua entsymaattisesta inaktivaatiosta tai makrolidin ulosvirtauksesta. MLS_B-resistenssi voi olla joko konstitutiivista tai indusoituvaa. Resistenssi voi olla kromosomaalista tai plasmidin koodaamaa ja se voi siirtyä, jos resistenssi liittyy transposoneihin, plasmideihin tai integratiivisiin ja konjugatiivisiin elementteihin. Lisäksi suurten kromosomaalisten fragmenttien horisontaalinen siirtyminen tehostaa *Mycoplasma*-bakteerien genomien plastisuutta.

Antimikrobisen vaikutuksen lisäksi tulatromysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatromysiini edistää apoptoosia (ohjelmoitua solukuolemaa) sian liuskatumaisissa soluissa (neutrofiileissä) ja apoptoottisten solujen poistamista makrofagien toimesta. Se vähentää pro-inflammatoristen välittäjäaineiden leukotrieni B4:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehdusta lievittävän lipidilipoksiini A4:n tuotannon.

4.3 Farmakokinetiikka

Kun sialle annettiin tulatromysiiniä kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden lihaksensisäisesti, farmakokineettisessä profiilissa havaittiin samoin nopea ja laaja imeytyminen, jota seurasi nopea jakaantuminen ja hidas eliminaatio. Huippupitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) oli noin 0,6 mikrogrammaa/ml, joka saavutettiin noin 30 minuuttia annoksen antamisen jälkeen ($T_{\max}$). Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. On osoitettu, että tulatromysiini kertyy runsaasti neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin, mutta sen *in vivo* -pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa ei tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen pitoisuus elimistössä väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 91 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Sialle annetun lihaksensisäisen annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 88 %.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkettä ei saa sekoittaa muiden eläinlääkkeiden kanssa.

5.2 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Tyypin I lasinen injektio pullo, jossa on fluoripolymeerillä päällystetty klooributyyli tulppa ja sinetöity alumiinisuljin.

Pakkaus koot:

Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 250 ml:n injektio pullo.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään lääkkeiden paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä.

6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Zoetis Belgium

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 11/11/2003.

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

{KK.VVVV}

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

LIITE II

MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Ei ole.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA**PAHVIKOTELO (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

Draxxin 100 mg/ml Injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. PAKKAUSKOKO20 ml
50 ml
100 ml
250 ml**4. KOHDE-ELÄINLAJI(T)**

Nauta, sika ja lammas.

5. KÄYTTÖAIHEET**6. ANTOREITIT**Nauta: nahan alle.
Sika ja lammas: lihakseen.**7. VAROAJAT**Varoajat:
Teurastus:
Nauta: 22 vrk.
Sika: 13 vrk.
Lammas: 16 vrk.Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.
Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**Exp. {KK/VVVV}
Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

9. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET
--

10. MERKINTÄ “LUE PAKKAUSSELOSTE ENNEN KÄYTTÖÄ”
--

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

11. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

12. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”
--

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

13. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Zoetis Belgium

14. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. ERÄNUMERO

Lot {numero}

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA**PAHVIKOTELO (500 ml)****1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

Draxxin 100 mg/ml injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. PAKKAUSKOKO

500 ml

4. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta.

5. KÄYTTÖAIHEET**6. ANTOREITIT**

Nahan alle.

7. VAROAJAT

Varoaika:

Teurastus: 22 vrk.

Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

9. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

10. MERKINTÄ “LUE PAKKAUSSELOSTE ENNEN KÄYTTÖÄ”
--

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

11. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

12. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”
--

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

13. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Zoetis Belgium

14. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

15. ERÄNUMERO

Lot {numero}

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA**PAHVIKOTELO (50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

Draxxin 25 mg/ml Injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatomysiini 25 mg/ml

3. PAKKAUSKOKO50 ml
100 ml
250 ml**4. KOHDE-ELÄINLAJI(T)**

Sika.

5. KÄYTTÖAIHEET**6. ANTOREITIT**

Lihakseen.

7. VAROAJATVaroaika:
Teurastus: 13 vrk.**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**Exp. {KK/VVVV}
Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.**9. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET****10. MERKINTÄ “LUE PAKKAUSSELOSTE ENNEN KÄYTTÖÄ”**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

11. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

12. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”
--

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

13. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Zoetis Belgium

14. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

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

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

15. ERÄNUMERO

Lot {numero}

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA**INJEKTIOPULLO (100 ml / 250 ml)****1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

Draxxin 100 mg/ml Injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta, sika ja lammas.

4. ANTOREITITNauta: s.c.
Sika ja lammas: i.m.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. VAROAJATVaroajat:
Teurastus:
Nauta: 22 vrk.
Sika: 13 vrk.
Lammas: 16 vrk.Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.
Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.**6. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**Exp. {KK/VVVV}
Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa. Käytä lävistetty pakkaus viimeistään: ____ / ____.**7. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET****8. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Zoetis Belgium

9. ERÄNUMERO

Lot {numero}

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA**INJEKTIOPULLO (500 ml)****1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

Draxxin 100 mg/ml Injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta.

4. ANTOREITIT

Nahan alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. VAROAJAT

Varoaika:

Teurastus: 22 vrk.

Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

6. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa. Käytä lävistetty pakkaus viimeistään: ____ / ____.

7. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET**8. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Zoetis Belgium

9. ERÄNUMERO

Lot {numero}

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA**INJEKTIOPULLO (100 ml / 250 ml)****1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI**

Draxxin 25 mg/ml Injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatromysiini 25 mg/ml

3. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Sika.

4. ANTOREITIT

Lihakseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. VAROAJAT

Varoaika:

Teurastus: 13 vrk.

6. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

Käytä avattu pakkaus 28 vrk:n kuluessa. Käytä lävistetty pakkaus viimeistään: ____ / ____.

7. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET**8. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Zoetis Belgium

9. ERÄNUMERO

Lot {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

INJEKTIOPULLO (20 ml / 50 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Draxxin

2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN LAADULLISET OMINAISUUDET

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. ERÄNUMERO

Lot {numero}

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa. Käytä lävistetty pakkaus viimeistään: ____ / ____.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

INJEKTIOPULLO (50 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Draxxin

2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN LAADULLISET OMINAISUUDET

Tulatromysiini 25 mg/ml

3. ERÄNUMERO

Lot {numero}

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa. Käytä lävistetty pakkaus viimeistään: ____ / ____.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

1. Eläinlääkkeen nimi

Draxxin 100 mg/ml injektioneste, liuos, naudalle, sialle ja lampaalle

2. Koostumus

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatomysiini 100 mg

Apuaine:

Monotioglyseroli 5 mg

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä injektioneste, liuos.

3. Kohde-eläinlaji(t)

Nauta, sika ja lammas

4. Käyttöaiheet

Nauta

Naudan hengitystieinfektioiden (BRD, bovine respiratory disease) hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys), kun aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* tai *Mycoplasma bovis*. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä.

Naudan infektiivisen keratokonjunktiviitin hoito (IBK, infectious bovine keratoconjunctivitis), kun sen aiheuttajana on *Moraxella bovis*.

Sika

Sian hengitysteiden infektioiden hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys), kun aiheuttajana on *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* tai *Bordetella bronchiseptica*. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä. Tätä eläinlääkevalmistetta tulisi antaa vain, jos taudin oletetaan kehittyvän sioille 2–3 vuorokauden kuluessa.

Lammas

Tarttuvan pododermatiitin (sorkkavälin ajotulehdus) varhaisvaiheiden hoitoon, kun aiheuttajana on virulentti *Dichelobacter nodosus* ja sairaus vaatii systeemistä hoitoa.

5. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille.

6. Erityisvaroitukset

Erityisvaroitukset:

Tulatomysiinin ja muiden makrolidien välillä on osoitettu ristiresistenssiä kohdepatogeeneissa

(kohdepatogeneissa). Eläinlääkkeen käyttöä tulee harkita huolellisesti, jos herkkyystestit ovat osoittaneet resistenssiä tulatromysiinille, koska sen teho saattaa olla heikentynyt.. Ei saa antaa samanaikaisesti vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden, kuten muiden makrolidien tai linkosamidien, kanssa.

Lammas:

Sorkkavälin ajotulehduksen mikrobilääkehoidon teho voi heikentyä muista syistä, kuten märkien olosuhteiden sekä epäasianmukaisen maatilanhoidon takia. Sorkkavälin ajotulehduksen hoitoon tulee siksi liittää muita karjanhoidollisia toimenpiteitä, kuten kuivien elinolojen järjestäminen.

Hyvälaatuisen sorkkavälin ajotulehduksen antibiootihoidon ei katsota olevan asianmukaista. Tulatromysiinin teho on osoittautunut vähäiseksi lampaille, joilla on vaikeat kliiniset oireet tai krooninen sorkkavälin ajotulehdus, ja siksi sitä tulee antaa vain sairauden varhaisvaiheessa.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajeilla:

Lääkkeen käytön tulisi perustua kohdepatogeenin tunnistamiseen ja herkkyystestaukseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologisiin tietoihin kohdepatogeenien herkkyystestitilatasolla tai paikallisella/alueellisella tasolla..

Valmisteen käytössä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viranomaismääräykset sekä kansalliset ja paikalliset määräykset.

Ensilinjan hoidossa tulee käyttää antibioottia, jolla on pienempi riski mikrobilääkeresistenssin valintaan (alempi AMEG-luokka), jos herkkyystestit viittaavat tämän lähestymistavan todennäköiseen tehokkuuteen.

Jos yliherkkyysreaktio ilmaantuu, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Tulatromysiini ärsyttää silmiä. Jos valmistetta vahingossa joutuu silmiin, huuhtelee silmät välittömästi puhtaalla vedellä.

Tulatromysiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle, mikä voi aiheuttaa esim. ihon punoitusta (eryteemaa) ja/tai dermatiittia. Jos lääkettä vahingossa joutuu iholle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä pakkausselostetta tai myyntipäällystä.

Jos on syytä epäillä allergista reaktiota altistumisen jälkeen (oireina esim. kutina, hengitysvaikeudet, nokkosihottuma, kasvojen turvotus, pahoinvointi tai oksentelu), altistunutta henkilöä on hoidettava asianmukaisella tavalla. Käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällysy.

Tiineys ja laktaatio:

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja laktaation aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella. Rotille ja kaniineille tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia, sikiötoksisia tai emälle toksisia vaikutuksia.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Ei tunneta.

Yliannostus:

Kun naudalle annettiin kolme, viisi tai kymmenen kertaa suositusannoksia suurempia annoksia,

havaittiin ohimeneviä, injektiokohdan ärsytykseen liittyviä oireita, joita olivat levottomuus, pään ravistelu, maan polkeminen ja lyhyen aikaa kestänyt ruokahaluttomuus. Lievää sydänlihaksen degeneraatiota on havaittu naudoilla, jotka saivat annoksen, joka oli viisi tai kuusi kertaa suositeltua annosta suurempi.

Nuorilla, noin 10 kg painavilla sioilla, joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni voimakkaana ääntelyä ja levottomuutena. Lisäksi havaittiin ontumista, kun injektio annettiin takajalkaan.

Karitsoilla (noin 6 viikon ikäisillä), joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni taaksepäin kävelynä, pään ravisteluna, injektiokohdan hankaamisena, makuulle laskeutumisena ja ylös nousemisena, määkimisenä.

Merkittävät yhteensopimattomuudet:

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

7. Haittatapahtumat

Nauta:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Injektiokohdan turvotus ¹ , injektiokohdan fibroosi ¹ , injektiokohdan verenvuoto ¹ , injektiokohdan reaktio ² , injektiokohdan kipu ³
---	---

¹Voi kestää keskimäärin 30 päivää.

²Palautuvat kongestiiviset muutokset.

³Ohimenevä.

Sika:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Injektiokohdan reaktio ^{1,2} , injektiokohdan fibroosi ¹ , injektiokohdan verenvuoto ¹ , injektiokohdan turvotus ¹
---	---

¹Voi kestää keskimäärin 30 päivää.

²Palautuvat kongestiiviset muutokset.

Lammas:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Epämukavuuden tunne ¹
---	----------------------------------

¹Oireet häviävät muutamassa minuutissa: pään ravistelu, injektiokohdan ärsytys, peruuttaminen.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeen turvallisuuden jatkuvan seurannan. Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita ensisijaisesti asiasta eläinlääkärillesi. Voit ilmoittaa kaikista haittavaikutuksista myös myyntiluvan haltijalle käyttämällä tämän pakkausselosteen lopussa olevia yhteystietoja tai kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta: {kansallisen järjestelmän yksityiskohdat}.

8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain

Nauta:

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä/40 elopainokiloa).

Nahanalainen kertainjektio. Hoidettaessa yli 300 kg painavaa nautaa annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 7,5 ml.

Sika:

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä/40 elopainokiloa).

Kertainjektio niskaan lihaksensisäisesti. Hoidettaessa yli 80 kg painavia sikoja annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 2 ml.

Lammas:

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä/40 elopainokiloa).

Kertainjektio niskaan lihaksensisäisesti.

9. Annostusohjeet

Minkä tahansa hengitystiesairauden kyseessä ollessa on suositeltavaa hoitaa eläimiä taudin alkuvaiheessa ja arvioida hoidon vaste 48 tunnin kuluttua injektion antamisesta. Jos hengitystieinfektion kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, vaihdetaan lääkitys toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti. Kun samasta injektiopullosta otetaan useita annoksia, on suositeltavaa käyttää aspiraationeulaa tai moniannosruiskua, jotta tulppaa ei lävistettäisi liian usein.

10. Varoajat

Nauta (teurastus): 22 vrk.

Sika (teurastus): 13 vrk.

Lammas (teurastus): 16 vrk.

Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

11. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu etiketissä merkinnän Exp. jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

12. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jätemateriaalien hävittämisessä käytetään paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä. Näiden toimenpiteiden avulla voidaan suojella ympäristöä.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

13. Eläinlääkkeiden luokittelu

Eläinlääkemääräys.

14. Myyntilupien numerot ja pakkauskoot

EU/2/03/041/001-005

Pakkauskoot:

Pahvikotelo, jossa yksi 20 ml:n injektiopullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n injektiopullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n injektiopullo.

Pakkauskotelo, jossa yksi 250 ml:n injektiopullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 500 ml:n injektiopullo.

500 ml:n injektiopulloja ei saa käyttää sikojen ja lampaiden hoitoon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

15. Päivämäärä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu

{KK.VVVV}

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Yhteystiedot

Myyntiluvan haltija ja yhteystiedot epäillyistä haittatapahtumista ilmoittamista varten:

Zoetis Belgium

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-La-Neuve

Belgia

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189

pharmvig-belux@zoetis.com

Lietuva

Tel: +370 610 05088

zoetis.lithuania@zoetis.com

Република България
Тел: +359 888 51 30 30
zoetisromania@zoetis.com

Česká republika
Tel: +420 257 101 111
infovet.cz@zoetis.com

Danmark
Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Deutschland
Tel: +49 30 2020 0049
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Eesti
Tel: +370 610 05088
zoetis.estonia@zoetis.com

Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6791900
info@zoetis.com

España
Tel: +34 91 4191900
regulatory.spain@zoetis.com

France
Tél: +33 (0)800 73 00 65
contacteznous@zoetis.com

Hrvatska
Tel: +385 1 6441 462
pv.westernbalkans@zoetis.com

Ireland
Tel: +353 (0) 1 256 9800
pvsupportireland@zoetis.com

Ísland
Sími: +354 540 8000
icepharma@icepharma.is

Italia
Tel: +39 06 3366 8111
farmacovigilanza.italia@zoetis.com

Κύπρος
Τηλ: +30 210 6791900
info@zoetis.com

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11
pharmvig-belux@zoetis.com

Magyarország
Tel.: +36 1 224 5200
hungary.info@zoetis.com

Malta
Tel: +356 21 465 797
info@agrimedltd.com

Nederland
Tel: +31 (0)10 714 0900
pharmvig-nl@zoetis.com

Norge
Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich
Tel: +43 (0)1 2701100 100
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Polska
Tel.: +48 22 2234800
pv.poland@zoetis.com

Portugal
Tel: +351 21 042 72 00
zoetis.portugal@zoetis.com

România
Tel: +40785019479
zoetisromania@zoetis.com

Slovenija
Tel: +385 1 6441 462
pv.westernbalkans@zoetis.com

Slovenská republika
Tel: +420 257 101 111
infovet.cz@zoetis.com

Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Sverige
Tel: +46 (0) 76 760 0677
adr.scandinavia@zoetis.com

Latvija
Tel: +370 610 05088
zoetis.latvia@zoetis.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Tel: +353 (0) 1 256 9800
pvsupportireland@zoetis.com

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:
Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/nº
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
Espanja

17. Lisätietoja

Tulatromysiini on fermentoimalla tuotettu, puolisynteettinen makrolidiantibiootti. Useista muista makrolideista poiketen sillä on pitkä vaikutusaika, mikä johtuu osittain sen kolmesta amiiniryhmästä. Tämän vuoksi sen kemiallista alaluokkaa nimitetään triamilidiksi.

Makrolidit ovat bakteerien lisääntymistä estäviä antibiootteja. Ne estävät proteiinien biosynteesiä sitoutumalla selektiivisesti bakteerien ribosomien RNA:han. Ne stimuloivat peptidyyli-tRNA:n dissosiaatiota ribosomista translokaatioprosessin aikana.

Tulatromysiini tehoaa *in vitro* bakteereihin *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*, jotka ovat tavallisimmat naudan hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit, sekä bakteereihin *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica*, jotka ovat tavallisimmat sian hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit. Joissakin *Histophilus somni*- ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* -isolaateissa MIC-arvojen (minimum inhibitory concentration) on havaittu suurentuneen. Teho *Dichelobacter nodosus* (vir) -bakteeriin, joka on yleisin tarttuvan pododermatiitin (sorkkavälin ajotulehduksen) aiheuttaja, on osoitettu *in vitro*.

Tulatromysiini tehoaa *in vitro* myös *Moraxella bovis* -bakteeriin, joka on tavallisin naudan infektiivistä keratokonjunktiviittia (IBK) aiheuttava bakteeri.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) asettamat tulatromysiinin kliiniset raja-arvot naudan hengitysteistä peräisin oleville *M. haemolytica*-, *P. multocida*- ja *H. somni* -bakteereille sekä sian hengitysteistä peräisin oleville *P. multocida*- ja *B. bronchiseptica* -bakteereille ovat ≤ 16 mikrogrammaa/ml herkkä ja ≥ 64 mikrogrammaa/ml resistentti. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae* -bakteereille herkkyyden raja-arvoksi on asetettu ≤ 64 mikrogrammaa/ml. CLSI on myös julkaissut kiekkodiffuusiomenetelmään perustuvia kliinisiä raja-arvoja tulatromysiinille (CLSI-asiakirja VET08, 4. painos, 2018). *H. parasuis* -bakteerille ei ole saatavilla kliinisiä raja-arvoja. Eläinten *Mycoplasma*-bakteereja vastaan tehoavien bakteerilääkkeiden tutkimiseen EUCAST tai CLSI eivät ole kehittäneet standardoituja menetelmiä, joten tulkintakriteerejä ei ole siksi määritelty.

Makrolidiresistenssi voi kehittyä mutaatiolla geeneissä, jotka koodaavat ribosomien RNA:ta (rRNA), tai eräissä ribosomiproteiineissa. Resistenssi voi syntyä myös entsymaattisesti (metylaatio) ribosomi 23S rRNA:n vaikutuskohdan muuttuessa, mikä yleensä lisää ristiresistenssiä linkosamideille ja B-ryhmän streptogramiineille (MLS_B-resistenssi). Lisäksi resistenssi voi johtua entsymaattisesta inaktivaatiosta tai makrolidin ulosvirtauksesta. MLS_B-resistenssi voi olla joko konstitutiivista tai indusoituvaa. Resistenssi voi olla kromosomaalista tai plasmidin koodaamaa ja se voi siirtyä, jos resistenssi liittyy transposoneihin, plasmideihin tai integratiivisiin ja konjugatiivisiin elementteihin. Lisäksi suurten kromosomaalisten fragmenttien horisontaalinen siirtyminen tehostaa *Mycoplasma*-bakteerien genomien plastisuutta.

Antimikrobisen vaikutuksen lisäksi tulatromysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan

immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatromysiini edistää apoptoosia (ohjelmoitua solukuolemaa) sekä nautan että sian liuskatumaissa soluissa (neutrofiileissä) ja apoptoottisten solujen poistamista makrofagien toimesta. Se vähentää pro-inflammatoristen välittäjäaineiden leukotrieni B₄:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehdusta lievittävän lipidilipoksiini A₄:n tuotannon.

Kun naudalle annettiin tulatromysiiniä nahanalaisesti kerta-annoksella 2,5 mg painokiloa kohden, farmakokineettinen profiili oli seuraava: nopea ja laaja imeytyminen, jota seurasi nopea jakaantuminen ja hidas eliminaatio. Huippupitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) oli noin 0,5 mikrogrammaa/ml, joka saavutettiin noin 30 minuutin kuluttua annoksen antamisesta ($T_{\max}$). Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. On osoitettu, että tulatromysiini kertyy runsaasti neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin, mutta sen *in vivo* -pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa ei tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen systeeminen pitoisuus väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 90 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 11 l/kg. Naudalle annetun nahanalaisen annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 90 %.

Kun sialle annettiin tulatromysiiniä kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden lihaksensisäisesti, farmakokineettisessä profiilissa havaittiin samoin nopea ja laaja imeytyminen, jota seurasi nopea jakaantuminen ja hidas eliminaatio. Huippupitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) oli noin 0,6 mikrogrammaa/ml, joka saavutettiin noin 30 minuuttia annoksen antamisen jälkeen ($T_{\max}$). Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. On osoitettu, että tulatromysiini kertyy runsaasti neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin, mutta sen *in vivo* -pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa ei tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen pitoisuus elimistössä väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 91 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Sialle annetun lihaksensisäisen annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 88 %.

Kun lampaille annettiin tulatromysiiniä kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden lihaksensisäisesti, farmakokineettinen profiili oli seuraava: huippupitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) oli 1,19 mikrogrammaa/ml, joka saavutettiin noin 15 minuutissa ($T_{\max}$), ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 69,7 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli noin 60–75 %. Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 31,7 l/kg. Lampaalle annetun lihaksensisäisen annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli 100 %.

PAKKAUSSELOSTE

1. Eläinlääkkeen nimi

Draxxin 25 mg/ml injektioneste, liuos sialle

2. Koostumus

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatomysiini 25 mg

Apuaine:

Monotioglyseroli 5 mg

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä injektioneste, liuos.

3. Kohde-eläinlaji(t)

Sika.

4. Käyttöaiheet

Sian hengitysteiden infektioiden hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys), kun aiheuttajana on *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* tai *Bordetella bronchiseptica*. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä. Tätä eläinlääkevalmistetta tulisi antaa vain, jos taudin oletetaan kehittyvän sioille 2–3 vuorokauden kuluessa.

5. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille.

6. Erityisvaroitukset

Erityisvaroitukset:

Ristiresistenssiä muiden makrolidien kanssa esiintyy. Ei saa antaa samanaikaisesti vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden, kuten muiden makrolidien tai linkosamidien, kanssa.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajeilla:

Lääkkeen käytön tulisi perustua kohdepatogeenin tunnistamiseen ja herkkyytestaukseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologisiin tietoihin kohdepatogeenien herkkyydestä tilatasolla tai paikallisella/alueellisella tasolla.

Valmisteen käytössä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viranomaismääräykset sekä kansalliset ja paikalliset määräykset.

Ensilinjän hoidossa tulee käyttää antibioottia, jolla on pienempi riski mikrobilääkeresistenssin valintaan (alempi AMEG-luokka), jos herkkyytestit viittaavat tämän lähestymistavan todennäköiseen tehokkuuteen.

Jos yliherkkyysoireet ilmaantuu, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Tulatromysiini ärsyttää silmiä. Jos valmistetta vahingossa joutuu silmiin, huuhtelee silmät välittömästi puhtaalla vedellä.

Tulatromysiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle, mikä voi aiheuttaa esim. ihon punoitusta (eryteemaa) ja/tai dermatiittia. Jos lääkettä vahingossa joutuu ihollesi, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä pakkausselostetta tai myyntipäällystä.

Jos on syytä epäillä allergista reaktiota altistumisen jälkeen (oireina esim. kutina, hengitysvaikeudet, nokkosihottuma, kasvojen turvotus, pahoinvointi tai oksentelu), altistunutta henkilöä on hoidettava asianmukaisella tavalla. Käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Tiineys ja laktaatio:

Rotille ja kaniineille tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia, sikiötoksisia tai emälle toksisia vaikutuksia. Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Ei tunneta.

Yliannostus:

Nuorilla, noin 10 kg painavilla sioilla, joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni voimakkaana ääntelynä ja levottomuutena. Lisäksi havaittiin ontumista, kun injektio annettiin takajalkaan.

Merkittävät yhteensopimattomuudet:

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

7. Haittatapahtumat

Sika:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Injektiokohdan reaktio ^{1,2} , injektiokohdan fibroosi ¹ , injektiokohdan verenvuoto ¹ , injektiokohdan turvotus ¹
---	---

¹Voi kestää keskimäärin 30 päivää.

²Palautuvat kongestiiviset muutokset.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeen turvallisuuden jatkuvan seurannan. Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita ensisijaisesti asiasta eläinlääkärillesi. Voit ilmoittaa kaikista haittavaikutuksista myös myyntiluvan haltijalle käyttämällä tämän pakkausselosteen lopussa olevia yhteystietoja tai kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta: {kansallisen järjestelmän yksityiskohdat}.

8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä/10 elopainokiloa) kertainjektiona niskaan lihaksensisäisesti.

Hoidettaessa yli 40 kg painavia sikoja annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 4 ml.

9. Annostusohjeet

Minkä tahansa hengitystiesairauden kyseessä ollessa on suositeltavaa hoitaa eläimiä taudin alkuvaiheessa ja arvioida hoidon vaste 48 tunnin kuluttua injektion antamisesta. Jos hengitystieinfektion kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, vaihdetaan lääkitys toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti liian alhaisen annoksen välttämiseksi. Kun samasta injektiopullosta otetaan useita annoksia, on suositeltavaa käyttää aspiraationeulaa tai moniannosruiskua, jotta tulppaa ei lävistettäisi liian usein.

10. Varoajat

Teurastus: 13 vrk.

11. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu etiketissä merkinnän Exp. jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

12. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä. Näiden toimenpiteiden avulla voidaan suojella ympäristöä.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

13. Eläinlääkkeiden luokittelu

Eläinlääkemääräys.

14. Myyntilupien numerot ja pakkauskoot

EU/2/03/041/006-008

Pakkauskoot:

Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n injektiopullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n injektiopullo.

Pakkauskotelo, jossa yksi 250 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

15. Päivämäärä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu

{KK.VVVV}

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Yhteystiedot

Myyntiluvan haltija ja yhteystiedot epäillyistä haittatapahtumista ilmoittamista varten:

Zoetis Belgium

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-La-Neuve

Belgia

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189

pharmvig-belux@zoetis.com

Lietuva

Tel: +370 610 05088

zoetis.lithuania@zoetis.com

Република България

Тел: +359 888 51 30 30

zoetisromania@zoetis.com

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11

pharmvig-belux@zoetis.com

Česká republika

Tel: +420 257 101 111

infovet.cz@zoetis.com

Magyarország

Tel.: +36 1 224 5200

hungary.info@zoetis.com

Danmark

Tlf: +45 70 20 73 05

adr.scandinavia@zoetis.com

Malta

Tel: +356 21 465 797

info@agrimedltd.com

Deutschland

Tel: +49 30 2020 0049

tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Nederland

Tel: +31 (0)10 714 0900

pharmvig-nl@zoetis.com

Eesti

Tel: +370 610 05088

zoetis.estonia@zoetis.com

Norge

Tlf: +47 23 29 86 80

adr.scandinavia@zoetis.com

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 6791900

infoqr@zoetis.com

Österreich

Tel: +43 (0)1 2701100 100

tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

España

Tel: +34 91 4191900
regulatory.spain@zoetis.com

France

Tél: +33 (0)800 73 00 65
contacteznous@zoetis.com

Hrvatska

Tel: +385 1 6441 462
pv.westernbalkans@zoetis.com

Ireland

Tel: +353 (0) 1 256 9800
pvsupportireland@zoetis.com

Ísland

Sími: +354 540 8000
icepharma@icepharma.is

Italia

Tel: +39 06 3366 8111
farmacovigilanza.italia@zoetis.com

Κύπρος

Τηλ: +30 210 6791900
info@zoetis.com

Latvija

Tel: +370 610 05088
zoetis.latvia@zoetis.com

Polska

Tel.: +48 22 2234800
pv.poland@zoetis.com

Portugal

Tel: +351 21 042 72 00
zoetis.portugal@zoetis.com

România

Tel: +40785019479
zoetisromania@zoetis.com

Slovenija

Tel: +385 1 6441 462
pv.westernbalkans@zoetis.com

Slovenská republika

Tel: +420 257 101 111
infovet.cz@zoetis.com

Suomi/Finland

Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Sverige

Tel: +46 (0) 76 760 0677
adr.scandinavia@zoetis.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Tel: +353 (0) 1 256 9800
pvsupportireland@zoetis.com

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

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

17. Lisätietoja

Tulatomysiini on fermentoimalla tuotettu, puolisynteettinen makrolidiantibiootti. Useista muista makrolideista poiketen sillä on pitkä vaikutusaika, mikä johtuu osittain sen kolmesta amiiniryhmästä. Tämän vuoksi sen kemiallista alaluokkaa nimitetään triamilidiksi.

Makrolidit ovat bakteerien lisääntymistä estäviä antibiootteja. Ne estävät proteiinien biosynteesiä sitoutumalla selektiivisesti bakteerien ribosomien RNA:han. Ne stimuloivat peptidyyli-tRNA:n dissosiaatiota ribosomista translokaatioprosessin aikana.

Tulatomysiini tehoaa *in vitro* *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica* bakteereihin, jotka ovat

tavallisimmat sian hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit. Joissakin *Actinobacillus pleuropneumoniae* -kannoissa MIC-arvojen (minimum inhibitory concentration) on havaittu suurentuneen.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) asettamat tulatromysiinin kliiniset raja-arvot sian hengitysteistä peräisin oleville *P. multocida*- ja *B. bronchiseptica* -bakteereille ovat ≤ 16 mikrogrammaa/ml = herkkä ja ≥ 64 mikrogrammaa/ml = resistentti. Sian hengitysteistä peräisille oleville *A. pleuropneumoniae* -bakteereille herkkyyden raja-arvoksi on asetettu ≤ 64 mikrogrammaa/ml. CLSI on myös julkaissut kiekкодиффузиomenetelmään perustuvia kliinisiä raja-arvoja tulatromysiinille. (CLSI-asiakirja VET08, 4. painos, 2018). *H. parasuis* -bakteerille ei ole saatavilla kliinisiä raja-arvoja. Eläimillä esiintyviä *Mycoplasma*-bakteereja vastaan tehoavien bakteerilääkkeiden tutkimiseen EUCAST tai CLSI eivät ole kehittäneet standardoituja menetelmiä, joten tulkintakriteerejä ei siksi ole määriteltä.

Makrolidiresistenssi voi kehittyä mutaatiolla geeneissä, jotka koodaavat ribosomien RNA:ta (rRNA), tai eräissä ribosomiproteiineissa. Resistenssi voi syntyä myös entsymaattisesti (metylaatio) ribosomi 23S rRNA:n vaikutuskohdan muuttuessa, mikä yleensä lisää ristiresistenssiä linkosamideille ja B-ryhmän streptogramiineille (MLS_B-resistenssi). Lisäksi resistenssi voi johtua entsymaattisesta inaktivaatiosta tai makrolidin ulosvirtauksesta. MLS_B-resistenssi voi olla joko konstitutiivista tai induoituvaa. Resistenssi voi olla kromosomaalista tai plasmidin koodaamaa ja se voi siirtyä, jos resistenssi liittyy transposoneihin, plasmideihin tai integratiivisiin ja konjugatiivisiin elementteihin. Lisäksi suurten kromosomaalisten fragmenttien horisontaalinen siirtyminen tehostaa *Mycoplasma*-bakteerien genomien plastisuutta.

Antimikrobisen vaikutuksen lisäksi tulatromysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatromysiini edistää apoptoosia (ohjelmoitua solukuolemaa) sian liuskatumaisissa soluissa (neutrofiileissa) ja apoptoottisten solujen poistamista makrofagien toimesta. Se vähentää pro-inflammatoristen välittäjäaineiden leukotrieeni B₄:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehdusta lievittävän lipidilipoksiini A₄:n tuotannon.

Kun sialle annettiin tulatromysiiniä kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden lihaksensisäisesti, farmakokineettisessä profiilissa havaittiin samoin nopea ja laaja imeytyminen, jota seurasi nopea jakaantuminen ja hidas eliminaatio. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 0,6 mikrogrammaa/ml, joka saavutettiin noin 30 minuuttia annoksen antamisen jälkeen (T_{max}). Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. On osoitettu, että tulatromysiini kertyy runsaasti neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin, mutta sen *in vivo* -pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa ei tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen pitoisuus elimistössä väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa (t_{1/2}) oli 91 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty vakaa tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Sialle annettun lihaksensisäisen annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 88 %.