



3. april 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Huvexxin, injektionsvæske, opløsning 100 mg/ml

0. D.SP.NR.

32667

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Huvexxin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

SAMMENSÆTNING

En ml indeholder:

Aktivt stof:

Tulathromycin 100 mg

Hjælpestof:

Monothioglycerol 5 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter

Kvæg, svin og får.

4.2 Terapeutiske indikationer

Kvæg

Behandling og metafylakse af bovin luftvejssygdom (BRD) i forbindelse med *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*, som er følsomme for tulathromycin. Sygdommen skal være konstateret, inden veterinærlægemidlet anvendes.

Behandling af infektiøs bovin keratoconjunctivitis (IBK)

Svin

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumonia*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* følsom for tulathromycin. Sygdommen skal være tilstede i gruppen før veterinærlægemidlet anvendes. Veterinærlægemidlet må kun bruges, hvis svinene forventes at udvikle sygdommen inden for 2-3 dage.

Får

Behandling af de tidlige stadier af smitsom pododermatitis (klovsyge) i forbindelse med den virulent *Dichelobacter nodosus*, som kræver systemisk behandling.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for makrolide antibiotika eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler

Krydsresistens med andre makrolider forekommer. Bør ikke anvendes samtidig med antimikrobielle midler med en lignende virkemåde, såsom andre makrolider eller linkosamider.

Får:

Effektiviteten af den anti-mikrobielle behandling af klovsyge kan blive reduceret af andre faktorer, såsom våde omgivelser, samt uhensigtsmæssigt driftsledelse. Behandling af klovsyge skal derfor gennemføres sammen med andre redskaber til besætningsstyring, fx at sørge for tørre omgivelser.

Antibiotikabehandling af godartet klovsyge anses ikke for hensigtsmæssigt. Tulathromycin udviste begrænset effektivitet til får med alvorlige kliniske tegn eller kronisk klovsyge og bør derfor kun gives i et tidligt stadie af klovsyge.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Anvendelse af det veterinærmedicinske lægemiddel bør være baseret på følsomhedstest af bakterien isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er mulig, bør behandlingen baseres på lokal (regions- eller bedriftsniveau) epidemiologisk information om følsomhed hos målbakterierne.

Fødevarerstyrelsens gældende retningslinjer bør konsulteres før anvendelse.

Anvendelse af præparatet, som afviger fra vejledningerne i produktresuméet, kan øge forekomsten af bakterier, som er resistente over for tulathromycin og kan nedsætte effektiviteten af behandlingen med andre makrolider, linkosamider og gruppe B streptograminer pga. potentialet for krydsresistens.

Hvis en overfølsomhedsreaktion forekommer, skal passende behandling straks administreres.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Tulathromycin er irriterende for øjnene. I tilfælde af kontakt med øjnene ved hændeligt uheld, skal øjnene straks skylles i rent vand.

Tulathromycin kan forårsage overfølsomhed ved hudkontakt, hvilket fx kan give hudrødme (erytem) og/eller dermatitis. I tilfælde af spild på huden ved hændeligt uheld, vask straks huden med vand og sæbe.

Vask hænderne efter brug.

I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion efter eksponering ved et uheld (opdaget pga. fx kløe, åndedrætsbesvær, udslæt, hævelser i ansigtet, kvalme, opkastning) skal passende behandling gives. Søg straks lægehjælp, og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

Andre forsigtighedsregler

-

4.6 Bivirkninger

Subkutan applikation af veterinærlægemidlet til kvæg forårsager ofte forbigående smertereaktion og lokal hævelse på injektionsstedet, som kan vedvare i op til 30 dage. En sådan reaktion har ikke været observeret hos svin og får efter intramuskulær injektion.

Patomorfologiske reaktioner på injektionsstedet (herunder reversible ændringer af kongestion, ødemer, fibrose og blødning) er meget almindelige hos kvæg og svin i omkring 30 dage efter injektion.

Hos får er kortvarige tegn på ubehag (hovedrystning, gnubning af injektionsstedet, gå baglæns) meget almindelige efter intramuskulær injektion. Disse tegn forsvinder i løbet af få minutter.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjælden (flere end 1, men færre end 10 dyr af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 **Drægtighed, diegivning eller æglægning**

Laboratorieundersøgelser med rotter og kaniner har ikke vist teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske egenskaber. Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk forholdet.

4.8 **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ingen kendte

4.9 **Dosering og indgivelsesmåde**

Kvæg

Subkutan anvendelse.

En enkelt subkutan injektion af 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt). Til behandling af kvæg med kropsvægt på over 300 kg, deles dosen således at højst 7,5 ml injiceret på samme sted.

Svin

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt intramuskulær injektion af 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt) i nakkemusklen.

Til behandling af svin med over 80 kg legemsvægt deles dosen, således at ikke mere end 2 ml injiceres på samme sted.

Ved alle luftvejssygdom anbefales det at behandle dyrene i de tidlige stadier af sygdommen og vurdere behandlingsresponsen inden for 48 timer efter injektionen. Hvis de kliniske tegn på luftvejssygdom forsvinder eller forværrer, eller hvis der er tilbagefald, bør der behandles med et andet antibiotikum, og fortsættes hermed indtil de kliniske tegn er forsvundet.

Får

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt intramuskulær injektion af 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarer til 1 ml/40 kg legemsvægt) i nakkemusklen.

For at sikre den korrekte dosering, skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt for at undgå underdosering. Lukningen kan punkteres sikkert op til 15 gange. For at forebygge overdreven anstikning af proppen, skal der bruges et passende doseringsværktøj.

4.10 **Overdosering**

Hos kvæg blev der ved doser på tre, fem eller ti gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn på ubehag fra injektionsstedet, som inkluderede rastløshed, hovedrystning, skrabning i jorden og kortvarig nedsat foderindtag. Hos kvæg doseret med fem til seks gange anbefalet dosis er observeret mild myokardie-degeneration.

Hos unge svin med en vægt på ca. 10 kg, som fik tre eller fem gange den anbefalede dosis, blev der set kortvarige tegn på ubehag på injektionsstedet herunder meget skrigen og rastløshed. Halthed blev også observeret når bagbenet var brugt som injektionssted.

Hos lam (ca. 6 uger gamle) er der ved doser på tre eller fem gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn på ubehag på injektionsstedet, herunder at gå baglæns, hovedrystning, gubben på injektionsstedet, lægge sig ned og rejse sig op, brægen.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning:

Kvæg: 22 dage.

Svin: 13 dage.

Får: 16 dage.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes til drægtige dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde, inden for 2 måneder forud for den forventede fødselsdato.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterica til systemisk brug, macrolider.

ATCvet-kode: QJ01FA94.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tulathromycin er et semi-syntetisk makrolid antimikrobielt stof, som stammer fra et fermenteringsprodukt. Det adskiller sig fra mange andre makrolider ved at have en langvarig virkningstid, til dels pga. de tre aminogrupper. Derfor har det fået den kemiske under-gruppebetegnelse triamilid.

Makrolider er bakteriostatisk virkende antibiotika og hæmmer vigtige protein-biosynteser i kraft af deres selektive binding til bakteriel ribosom RNA. De virker ved at stimulere spaltningen af peptidyl-tRNA fra ribosomerne under translokationsprocessen.

Tulathromycin er aktivt *in vitro* mod *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, og *Mycoplasma bovis*, og *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* de patogene bakterier, som oftest forårsager med luftvejsinfektioner hos kvæg og svin. Forhøjede værdier af den mindste hæmmende koncentration (MIC) er fundet i nogle isolater *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* aktivitet mod *Dichelobacter nodosus* (*vir*), det bakterielle patogen, som forbindes med smitsom pododermatitis (klovsyge) er påvist hos får.

Tulathromycin har også *in vitro* aktivitet mod *Moraxella bovis*, den patogene bakterie, som oftest forårsager Infektøs Bovin Keratoconjunctivitis (IBK).

The Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI har fastsat de kliniske grænseværdier for tulathromycin over for *M. haemolytica*, *P. multocida*, og *H. somni* der stammer fra luftvejene hos kvæg og *P. multocida* og *B. bronchiseptica* der stammer fra luftvejene hos svin, som ≤ 16 µg/ml følsom og ≥ 64 µg/ml resistent. *A. pleuropneumoniae* der stammer fra luftvejene hos svin er grænseværdien for følsomhed sat til ≤ 64 µg/ml. CLSI har også publiceret kliniske grænseværdier for tulathromycin baseret på en diskdiffusionsmetode (CLSI dokument VET08, 4. udg, 2018). Der er ingen kliniske grænseværdier til rådighed for *H. parasuis*. Hverken EUCAST eller CLSI har udviklet standardmetoder til test af

antibakterielle midler mod veterinære *Mycoplasma* arter, og derfor er der ikke blevet fastsat nogen fortolkningskriterier.

Resistens mod makrolider kan udvikles ved mutationer i gener, som koder for ribosomalt RNA (rRNA) eller nogle ribosomale proteiner, gennem enzymatisk modifikation (metylering) af det specifikke 23S rRNA, hvilket generelt forøger krydsresistens med linkosamider og gruppe B streptograminer (MLSB-resistens), ved enzymatisk deaktivering eller ved makrolid efflux. MLSB-resistens kan være konstitutiv eller inducerbar. Resistens kan være kromosomisk eller plasmid-kodet, og kan være overførbart, hvis associeret med transposoner, plasmider, integrerede og konjugerende elementer. Desuden forbedres den genomiske plasticitet i *Mycoplasma* af horisontal overførsel af store kromosomale fragmenter.

Foruden de anti-mikrobielle egenskaber udviser tulathromycin immun-modulerende og anti-inflammatoriske aktiviteter i eksperimentelle studier. I både bovine og porcine polymorfonukleære celler (PMNs; neutrophiler), fremmer tulathromycin apoptose (programmeret celledød) og nedbrydning af apoptotiske celler af makrofager. Det sænker produktionen af de pro-inflammatoriske mediatorer leukotriene B₄ og CXCL-8 og inducere produktion af anti-inflammatorisk og pro-resolverende lipid lipoxin A₄.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos kvæg var den farmakokinetiske profil for tulathromycin, når det blev administreret som en enkelt subkutan dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt karakteriseret af hurtig og omfattende absorption efterfulgt af høj distribution og langsom eliminering. Den maksimale koncentration ($C_{\max}$) i plasma var ca. 0,5 µg/ml; dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering ($T_{\max}$). Tulathromycin koncentrationer i lunge-homogenat var betydeligt større end i plasma. Der er stærk evidens for en betydelig akkumulering af tulathromycin i neutrofile og alveolære makrofager. *In vivo* koncentrationen af tulathromycin ved infektionsstedet i lungen er ikke kendt. Maksimale koncentrationer blev efterfulgt af en langsom nedgang i systemisk eksponering med en tilsyneladende eliminerings-halveringstid ($t_{1/2}$) på 90 timer i plasma. Plasma proteinbindingen var lav, ca. 40 %. Distributionsvolumen ved ligevægtstilstand (V_{ss}) bestemt efter intravenøs administration var 11 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter subkutan administration i kvæg var ca. 90 %.

Hos svin var den farmakokinetiske profil for tulathromycin, efter en enkelt intramuskulær dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, karakteriseret af hurtig og stor absorption efterfulgt af høj distribution og langsom eliminering. Den maksimale koncentration ($C_{\max}$) i plasma var ca. 0,6 µg/ml; dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering ($T_{\max}$). For at forebygge overdreven anstikning af proppen, skal der bruges et passende doseringsværktøj.

Tulathromycin koncentrationer i lunge-homogenat var betydeligt større end dem i plasma. Der er stærk evidens for en betydelig akkumulering af tulathromycin i neutrofile og alveolære makrofager. *In vivo* koncentrationen af tulathromycin ved infektionsstedet i lungen er ikke kendt. Maksimale koncentrationer blev efterfulgt af en langsom nedgang i systemisk eksponering med en tilsyneladende eliminerings-halveringstid ($t_{1/2}$) efter ca. 91 timer i plasma. Plasma proteinbindingen var lav, ca. 40 %. Distributionsvolumen ved ligevægtstilstand (V_{ss}) bestemt efter intravenøs administration var 13,2 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær administration i svin var ca. 88 %.

Hos får var den farmakokinetiske profil for tulathromycin, efter en enkelt intramuskulær dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, opnået ved en maksimal plasmakoncentration ($C_{\max}$) på 1,19 µg/ml. dette blev opnået ca. 15 minutter ($T_{\max}$) efter dosering og elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) var 69,7 timer. Plasma proteinbindingen var ca. 60-75 %. Distributionsvolumen ved ligevægtstilstand (V_{ss}) bestemt efter intravenøs administration var 31,7 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter subkutan administration i får var 100 %.

5.3 Miljømæssige forhold

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Monothioglycerol
Propylenglykol
Citronsyre
Saltsyre, koncentreret
Natriumhydroxid (til pH justering)
Vand til injektioner

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgs pakning: 2 år.
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballage

Type I farveløst hætteglas med chlorobutyl gummiprop og en aluminiumhætte.

Pakningsstørrelser:

Karton med et hætteglas à 20 ml, 50 ml, 100 ml eller 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
Belgien

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
66743
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
3. april 2023
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
-
- 11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE**
BP