

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina:

tulatromicin 100 mg

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin	Količinska sestava, če je ta podatek bistven za pravilno dajanje zdravila
monotioglicerol	5 mg
propilenglikol	
citronska kislina	
klorovodikova kislina	
natrijev hidroksid	
voda za injekcije	

Bistra brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Govedo, prašiči in ovce.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Govedo:

Zdravljenje in metafilaksa boleznih dihal pri govedu (BRD), ki jih povzročajo *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis*. Pred uporabo zdravila je nujno dokazati prisotnost boleznih v skupini živali.

Zdravljenje infektivnega govejega keratokonjunktivitisa (IBK), ki ga povzroča *Moraxella bovis*.

Prašiči:

Zdravljenje in metafilaksa boleznih dihal pri prašičih (SRD), ki jih povzročajo *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost boleznih v skupini živali. Zdravilo se uporabi le v primeru, če se pričakuje razvoj boleznih v 2–3 dneh.

Ovce:

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

3.3 Kontraindikacije

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

3.4 Posebna opozorila

Pri ciljnim patogenu(ih) je bila dokazana navzkrižna odpornost med tulatromicinom in drugimi makrolidi. Uporabo zdravila je treba skrbno pretehtati, kadar je testiranje občutljivosti bakterij pokazalo odpornost proti tulatromicinu, ker se lahko zmanjša njegova učinkovitost. Ne dajajte sočasno s protimikrobnimi zdravili, ki imajo podoben način delovanja kot makrolidi ali linkozamidi.

Ovce:

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

Zdravljenje benigne nalezljive šepavosti ovac z antibiotiki ni primerno. Za tulatromicin je bila dokazana omejena učinkovitost pri ovcah s hudimi kliničnimi znaki ali kronično nalezljivo šepavostjo, zato se ga sme dajati le v zgodnjih fazah bolezni.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnega(-ih) patogena(ov).. Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na epidemioloških podatkih in poznavanju občutljivosti ciljnih patogenov na ravni kmetij ali na lokalni/regionalni ravni.

Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Za zdravljenje prve izbire je treba uporabiti antibiotik, pri katerem obstaja manjše tveganje za razvoj protimikrobne odpornosti (nižja kategorija po AMEG), če testiranje občutljivosti kaže na verjetno učinkovitost tega pristopa.

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

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

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

Tulatromicin lahko povzroči senzibilizacijo pri stiku s kožo, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. V primeru nenamernega razlitja po koži, je potrebno kožo nemudoma sprati z milom in vodo.

Po uporabi si umijte roke.

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

Če po nenamerni izpostavljenosti zdravilu obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo (z znaki kot so npr. srbenje, težave z dihanjem, izpuščaji, otekanja obraza, slabost, bruhanje), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Govedo:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	oteklina na mestu injiciranja ¹ , fibroza na mestu injiciranja ¹ , krvavitev na mestu injiciranja ¹ , edem na mestu injiciranja ¹ , reakcija na mestu injiciranja ² , bolečina na mestu injiciranja ³
--	---

¹Lahko vztraja do približno 30 dni po injiciranju.

²Reverzibilne spremembe kongestije.

³Prehodno.

Prašiči:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	reakcija na mestu injiciranja ^{1,2} , fibroza na mestu injiciranja ¹ , krvavitev na mestu injiciranja ¹ , edem na mestu injiciranja ¹
--	---

¹Lahko vztraja do približno 30 dni po injiciranju.

²Reverzibilne spremembe kongestije.

Ovce:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	neugodje ¹
--	-----------------------

¹Prehodno, izgine v nekaj minutah: stresanje glave, drgnjenje mesta injiciranja, umikanje.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovemu lokalnemu predstavništvu, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodilo za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

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

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Govedo:

Subkutano dajanje.

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

Prašiči:

Intramuskularno dajanje.

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

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

Ovce:

Intramuskularno dajanje.

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

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

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

Pri govedu so pri uporabi trikratnega, petkratnega ali desetkratnega priporočenega odmerka opazili prehodne znake, pripisane nelagodju na mestu injiciranja. Vključevali so nemirnost, stresanje z glavo, brskanje po zemlji in kratkotrajno zmanjšanje zauživanja krme. Pri govedu, ki je dobilo pet do šestkratni odmerek, je bila opažena rahla degeneracija miokarda.

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikratni oziroma petkratni terapevtski odmerek, so opazili prehodne znake, pripisane nelagodju na mestu injiciranja, ki so vključevali glasno oglašanje in nemir. Kadar je bilo mesto injiciranja zadnja noga, so opazili tudi šepavost.

Pri jagnjetih (približno 6 tednov starih), ki so prejeli trikratni oziroma petkratni priporočeni odmerek, so opazili prehodne znake, pripisane nelagodju na mestu injiciranja, ki so vključevali pomikanje nazaj, stresanje z glavo, drgnjenje mesta injiciranja, leganje in vstajanje, blejanje.

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Ni smiselno.

3.12 Karenca

Govedo (meso in organi): 22 dni.

Prašiči (meso in organi): 13 dni.

Ovce (meso in organi): 16 dni.

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

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

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet: QJ01FA94.

4.2 Farmakodinamika

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Farmakokinetika

Pri govedu je za farmakokinetični profil tulatromicina danega v obliki enkratne subkutane injekcije v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, značilna hitra in obsežna absorpcija, ki ji sledi hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija (C_{max}) v plazmi je okoli 0,5 $\mu\text{g/ml}$, dosežena pa je približno 30 minut po vnosu (t_{max}). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi. Obstajajo trdni dokazi, da se tulatromicin znatno kopiči v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu okužbe v pljučih ni znana.

Najvišji koncentraciji je sledil počasen upad sistemske izpostavljenosti z navideznim polovičnim časom izločanja ($t_{1/2}$) okoli 90 ur v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi je nizka, le okoli 40 %. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{SS}), določen po intravenskem dajanju je 11 l/kg. Biološka uporabnost tulatromicina po podkožnem dajanju pri govedu je približno 90 %.

Pri prašičih je za farmakokinetični profil tulatromicina, danega v obliki enkratne intramuskularne injekcije v odmerku 2,5 mg/ml, prav tako značilna hitra in obsežna absorpcija, ki ji sledi hitra porazdelitev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija (C_{max}) v plazmi je okoli 0,6 µg/ml, dosežena pa je približno 30 minut po vnosu (t_{max}). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi. Obstajajo trdni dokazi, da se tulatromicin znatno kopiči v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa in vivo koncentracija tulatromicina na mestu okužbe v pljučih ni znana. Največjim koncentracijam je sledil počasen upad sistemske izpostavljenosti z navideznim razpolovnim časom izločanja ($t_{1/2}$) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi je nizka, le okoli 40 %. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{SS}), določen po intravenskem dajanju je 13,2 l/kg. Biološka uporabnost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri prašičih je približno 88 %.

Pri ovcah farmakokinetični profil tulatromicina, danega v obliki enkratne intramuskularne injekcije v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, doseže najvišjo koncentracijo (C_{max}) v plazmi okoli 1,19 µg/ml v 15 minutah po vnosu (t_{max}) in ima razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) 69,7 ur. Vezava na beljakovine v plazmi je približno 60-75 %. Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{SS}) 31,7 l/kg. Biološka uporabnost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri ovcah je 100 %.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

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

5.2 Rok uporabnosti

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

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Steklena viala tipa 1 s klorobutilnim zamaškom, prevlečenim s fluoropolimerom in aluminijasto zaporko.

Velikosti pakiranj:

- Kartonska škatla z eno vialo po 20 ml.
- Kartonska škatla z eno vialo po 50 ml.
- Kartonska škatla z eno vialo po 100 ml.
- Kartonska škatla z eno vialo po 250 ml.
- Kartonska škatla z eno vialo po 500 ml.

500 ml vial se ne sme uporabljati za zdravljenje prašičev in ovac.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

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

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Zoetis Belgium

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/2/03/041/001 (20 ml)
EU/2/03/041/002 (50 ml)
EU/2/03/041/003 (100 ml)
EU/2/03/041/004 (250 ml)
EU/2/03/041/005 (500 ml)

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 11.11.2003.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

{DD/MM/LLLL}

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina:

tulatromicin 25 mg

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin	Količinska sestava, če je ta podatek bistven za pravilno dajanje zdravila
monotioglicerol	5 mg
propilenglikol	
citronska kislina	
klorovodikova kislina	
natrijev hidroksid	
voda za injekcije	

Raztopina za injiciranje.

Bistra brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Zdravljenje in metafilaksa bolezni dihal pri prašičih (SRD), ki jih povzročajo *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae* in *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v skupini živali. Zdravilo se uporabi le v primeru, če se pričakuje razvoj bolezni v 2–3 dneh.

3.3 Kontraindikacije

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

3.4 Posebna opozorila

Pri ciljnem patogenu(ih) je bila dokazana navzkrižna odpornost med tulatromicinom in drugimi makrolidi. Uporabo zdravila je treba skrbno pretehtati, kadar je testiranje občutljivosti bakterij pokazalo odpornost proti tulatromicinu, ker se lahko zmanjša njegova učinkovitost. Ne dajajte sočasno s protimikrobnimi zdravili, ki imajo podoben način delovanja kot makrolidi ali linkozamidi.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnega(-ih) patogena(ov). Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na epidemioloških podatkih in poznavanju občutljivosti ciljnih patogenov na ravni kmetij ali na lokalni/regionalni ravni. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Za zdravljenje prve izbire je treba uporabiti antibiotik, pri katerem obstaja manjše tveganje za razvoj protimikrobne odpornosti (nižja kategorija po AMEG), če testiranje občutljivosti kaže na verjetno učinkovitost tega pristopa.

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

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

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

Tulatromicin lahko povzroči senzibilizacijo pri stiku s kožo, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. V primeru nenamernega razlitja po koži, je potrebno kožo nemudoma sprati z milom in vodo.

Po uporabi si umijte roke.

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

Če po nenamerni izpostavljenosti zdravilu obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo (z znaki kot so npr. srbenje, težave z dihanjem, izpuščaji, otekanja obraza, slabost, bruhanje), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Prašiči:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	reakcija na mestu injiciranja ^{1,2} , fibroza na mestu injiciranja ¹ , krvavitev na mestu injiciranja ¹ , edem na mestu injiciranja ¹
---	---

¹Lahko vztraja do približno 30 dni po injiciranju.

²Reverzibilne spremembe kongestije.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovemu lokalnemu predstavništvu, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodilo za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

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

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Intramuskularna uporaba.

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

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

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

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

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikratno oziroma petkratno terapevtski odmerek, so opazili prehodne znake, pripisane nelagodju na mestu injiciranja, ki so vključevali glasno oglašanje in nemir. Kadar je bilo mesto injiciranja zadnja noga, so opazili tudi šepavost.

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Ni smiselno.

3.12 Karenca

Meso in organi: 13 dni.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet: QJ01FA94.

4.2 Farmakodinamika

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

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

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

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

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

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

4.3 Farmakokinetika

Pri prašičih je za farmakokinetični profil tulatromicina, danega v obliki enkratne intramuskularne injekcije v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, prav tako značilna hitra in obsežna absorpcija, ki ji sledi hitra porazdelitev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija (C_{max}) v plazmi je okoli 0,6 $\mu\text{g/ml}$, dosežena pa je približno 30 minut po vnosu (t_{max}). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi. Obstajajo trdni dokazi, da se tulatromicin znatno kopiči v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu okužbe v pljučih ni znana. Največjim koncentracijam je sledil počasen upad sistemske izpostavljenosti z navideznim razpolovnim časom izločanja ($t_{1/2}$) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi je nizka, le okoli 40 %. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (VSS), določen po intravenskem dajanju, je 13,2 l/kg. Biološka uporabnost tulatromicina po intramuskularnem dajanju je bila približno 88%.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

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

5.2 Rok uporabnosti

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

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Steklena viala tipa 1 s klorobutilnim zamaškom prevlečenim s fluoropolimerom in aluminijasto zaporko.

Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla z eno vialo po 50 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 100 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 250 ml.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

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

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Zoetis Belgium

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

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

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

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 11.11.2003.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

{DD/MM/LLLL}

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

PRILOGA II

DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jih ni.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Draxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tulatromicin 100 mg/ml

3. VELIKOST PAKIRANJA20 ml
50 ml
100 ml
250 ml**4. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE**

Govedo, prašiči in ovce.

5. INDIKACIJE**6. POTI UPORABE**Govedo: subkutana uporaba.
Prašiči in ovce: intramuskularna uporaba.**7. KARENCA**Karenca:
Meso in organi:
Govedo: 22 dni.
Prašiči: 13 dni.
Ovce: 16 dni.

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

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. BESEDILO “PRED UPORABO PREBERITE NAVODILO ZA UPORABO”

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

11. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI”

Samo za živali.

12. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

13. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Zoetis Belgium

14. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

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

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

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

15. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

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

Draxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tulatromicin 100 mg/ml

3. VELIKOST PAKIRANJA

500 ml

4. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo.

5. INDIKACIJE**6. POTI UPORABE**

Subkutana uporaba.

7. KARENCAKarenca:
Meso in organi: 22 dni.

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

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. BESEDILO “PRED UPORABO PREBERITE NAVODILO ZA UPORABO”

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

11. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI”

Samo za živali.

12. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

13. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Zoetis Belgium

14. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

15. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

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

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 25 mg/ml raztopina za injiciranje

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tulatromicin 25 mg/ml

3. VELIKOST PAKIRANJA

50 ml
100 ml
250 ml

4. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči.

5. INDIKACIJE

6. POTI UPORABE

Intramuskularna uporaba.

7. KARENCA

Karenca:
Meso in organi: 13 dni.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. BESEDILO “PRED UPORABO PREBERITE NAVODILO ZA UPORABO”

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

11. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI”

Samo za živali.

12. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

13. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Zoetis Belgium

14. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

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

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

15. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

VIALA (100 ml / 250 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje
tulatromicin

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tulatromicin 100 mg/ml

3. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo, prašiči in ovce.

4. POTI UPORABE

Govedo: s.c.
Prašiči: i.m.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

5. KARENCA

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

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

6. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dneh. Uporabite do...

7. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**8. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Zoetis Belgium

9. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

VIALA (500 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 100 mg/ml raztopina za injiciranje

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tulatromicin 100 mg/ml

3. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo.

4. POTI UPORABE

Subkutana uporaba.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

5. KARENCA

Karenca:

Meso in organi: 22 dni.

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

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

6. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dneh. Uporabite do...

7. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**8. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Zoetis Belgium

9. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

VIALA (100 ml / 250 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin 25 mg/ml raztopina za injiciranje
tulatromicin

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tulatromicin 25 mg/ml

3. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči.

4. POTI UPORABE

Intramuskularna uporaba.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

5. KARENCA

Karenca:
Meso in organi: 13 dni.

6. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}
Načeto zdravilo uporabite v 28 dneh. Uporabite do...

7. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**8. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Zoetis Belgium

9. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA (20 ml / 50 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin

2. KOLIČINA UČINKOVIN

tulatromicin 100 mg/ml

3. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

4. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dneh. Uporabite do...

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA (50 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Draxxin

2. KOLIČINA UČINKOVIN

tulatromicin 25 mg/ml

3. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

4. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dneh. Uporabite do...

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

1. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini

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

2. Sestava

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina:

tulatromicin 100 mg

Pomožna snov:

monotioglicerol 5 mg

Bistra brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

3. Ciljne živalske vrste

Govedo, prašiči in ovce.

4. Indikacije

Govedo

Zdravljenje in metafilaksa boleznih dihal pri govedu (BRD), ki jih povzročajo *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis*. Pred uporabo zdravila je nujno dokazati prisotnost boleznih v skupini živali.

Zdravljenje infektivnega govejega keratokonjunktivitisa (IBK), ki ga povzroča *Moraxella bovis* občutljivo na tulatromicin.

Prašiči

Zdravljenje in metafilaksa boleznih dihal pri prašičih (SRD), ki jih povzročajo *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost boleznih v skupini živali. Zdravilo se uporabi le v primeru, če se pričakuje razvoj boleznih v 2–3 dneh.

Ovce

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

5. Kontraindikacije

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

6. Posebna opozorila

Posebno opozorilo za vsako ciljno živalsko vrsto:

Pri ciljnim patogenom (ih) je bila dokazana navzkrižna odpornost med tulatromicinom in drugimi makrolidi. Uporabo zdravila je treba skrbno pretehtati, kadar je testiranje občutljivosti bakterij

pokazalo odpornost proti tulatromicinu ker se lahko zmanjša njegova učinkovitost. Ne dajajte sočasno s protimikrobnimi zdravili, ki imajo podoben način delovanja kot makrolidi ali linkozamidi.

Ovce:

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

Zdravljenje benigne nalezljive šepavosti ovac z antibiotiki ni primerno. Za tulatromicin je bila dokazana omejena učinkovitost pri ovcah s hudimi kliničnimi znaki ali kronično nalezljivo šepavostjo, zato se ga sme dajati le v zgodnjih fazah bolezni.

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnega(-ih) patogena(ov). Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na epidemioloških podatkih in poznavanju občutljivosti ciljnih patogenov na ravni kmetij ali na lokalni/regionalni ravni. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Za zdravljenje prve izbire je treba uporabiti antibiotik, pri katerem obstaja manjše tveganje za razvoj protimikrobne odpornosti (nižja kategorija po AMEG), če testiranje občutljivosti kaže na verjetno učinkovitost tega pristopa.

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

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

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

Zdravilo lahko povzroči senzibilizacijo pri stiku s kožo, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. V primeru nenamernega razlitja po koži, je potrebno kožo nemudoma sprati z milom in vodo.

Po uporabi si umijte roke.

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

Če po nenamerni izpostavljenosti zdravilu obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo (z znaki kot so npr. srbenje, težave z dihanjem, izpuščaji, otekanja obraza, slabost, bruhanje), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Brejest in laktacija:

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

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Niso znane.

Preveliko odmerjanje:

Pri govedu so pri uporabi trikratnega, petkratnega ali desetkratnega priporočenega odmerka opazili prehodne znake, pripisane nelagodju na mestu injiciranja. Vključevali so tudi nemirnost, stresanje z glavo, brskanje po zemlji in kratkotrajno zmanjšanje zauživanja krme. Pri govedu, ki je dobilo pet do šest-kratni odmerek, je bila opažena rahla degeneracija miokarda.

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikratno oziroma petkratno terapevtski odmerek, so opazili prehodne znake, pripisane nelagodju na mestu injiciranja, ki so vključevali glasno oglašanje in nemir. Kadar je bilo mesto injiciranja zadnja noga, so opazili tudi šepavost.

Pri jagnjetih (približno 6 tednov starih), ki so prejeli trikratno oziroma petkratno terapevtski odmerek, so bili opaženi prehodni znaki, pripisani nelagodju na mestu injiciranja, ki so vključevali pomikanje nazaj, stresanje z glavo, drgnjenje mesta injiciranja, leganje in vstajanje, blejanje.

Glavne inkompatibilnosti:

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

7. Neželeni dogodki

Govedo:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):
oteklina na mestu injiciranja ¹ , fibroza na mestu injiciranja ¹ , krvavitev na mestu injiciranja ¹ , edem na mestu injiciranja ¹ , reakcija na mestu injiciranja ² , bolečina na mestu injiciranja ³

¹Lahko vztraja do približno 30 dni po injiciranju.

²Reverzibilne spremembe kongestije.

³Prehodno.

Prašiči:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):
reakcija na mestu injiciranja ^{1,2} , fibroza na mestu injiciranja ¹ , krvavitev na mestu injiciranja ¹ , edem na mestu injiciranja ¹

¹Lahko vztraja do približno 30 dni po injiciranju.

²Reverzibilne spremembe kongestije.

Ovce:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):
neugodje

¹Prehodno, izgine v nekaj minutah: stresanje glave, drgnjenje mesta injiciranja, umikanje.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Če opazite kakršne koli neželene učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, se najprej obrnite na svojega veterinarja. O vseh neželenih dogodkih lahko poročate tudi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali lokalnemu predstavništvu imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer uporabite kontaktne podatke na koncu tega navodila za uporabo, ali preko nacionalnega sistema za poročanje: {podatki nacionalnega sistema}.

8. Odmerki za posamezno živalsko vrsto, poti in način uporabe zdravila

Govedo:

2,5 mg tulatromicina/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml zdravila/40 kg telesne mase).

Enkratna subkutana injekcija. Za govedo s telesno maso nad 300 kg, je potrebno odmerek razdeliti tako, da na eno mesto injiciramo več kot 7,5 ml zdravila.

Prašiči:

2,5 mg tulatromicina/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml zdravila /40 kg telesne mase).

Enkratna intramuskularna injekcija v vrat. Pri zdravljenju prašičev, ki so težji od 80 kg, je potrebno odmerke razdeliti tako, da na eno mesto injiciranja ne injiciramo več kot 2 ml zdravila.

Ovce:

2,5 mg tulatromicina/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml zdravila/40 kg telesne mase).

Enkratna intramuskularna injekcija v vrat.

9. Nasvet o pravilni uporabi zdravila

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

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

10. Karenca

Govedo (meso in organi): 22 dni

Prašiči (meso in organi): 13 dni

Ovce (meso in organi): 16 dni

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

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

11. Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini po Exp. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

12. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem ali farmacevtom.

13. Razvrstitev zdravil za uporabo v veterinarski medicini

Na veterinarski recept.

14. Številka dovoljenja za promet in velikosti pakiranj

EU/2/03/041/001-005

Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla z eno vialo po 20 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 50 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 100 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 250 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 500 ml.

500 ml vial se ne sme uporabljati za prašiče in ovce.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

15. Datum zadnje revizije besedila navodila za uporabo

{DD/MM/LLLL}

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktni podatki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Belgija

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

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

ali

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

Španija

Lokalni predstavnik imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in kontaktni podatki za sporočanje domnevnih neželenih učinkov:

België/Belgique/Belgien

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

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

Lietuva

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

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

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

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

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

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

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. Druge informacije

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

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

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

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

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

Odpornost proti makrolidom se lahko razvije zaradi mutacij genov, ki kodirajo ribosomalno RNK (rRNK) oziroma nekaterih ribosomalnih proteinov; z encimsko modifikacijo (metilacijo) tarčnega mesta 23S rRNK, kar običajno povzroči povečanje navzkrižne rezistence z likozamidi in skupino B streptograminov (odpornost MLSB); z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. Odpornost MLSB je lahko konstitutivna ali pa inducibilna. Odpornost je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, v kolikor je pridružena transposonom, plazmidom, integrativnim in konjugativnim elementom. Dodatno se plastičnost genoma *Mycoplasme* poveča s horizontalnim prenosom večjih kromosomskih fragmentov.

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

Pri govedu je za farmakokinetični profil tulatromicina, danega v obliki enkratne subkutane injekcije v odmerku 2,5 mg/ml, značilna hitra in obsežna absorpcija, ki ji sledi hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija (C_{max}) v plazmi je okoli 0,5 µg/ml, dosežena pa je približno 30 minut po vnosu (t_{max}). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi. Obstajajo trdni dokazi, da se tulatromicin znatno kopiči v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu okužbe v pljučih ni znana.

Najvišji koncentraciji je sledil počasen upad sistemske izpostavljenosti z navideznim polovičnim časom izločanja ($t_{1/2}$) okoli 90 ur v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi je nizka, le okoli 40 %. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (VSS), določen po intravenskem dajanju je 1 l/kg. Biološka razpoložljivost tulatromicina po podkožnem dajanju pri govedu je približno 90 %.

Pri prašičih je za farmakokinetični profil tulatromicina, danega v obliki enkratne intramuskularne injekcije v odmerku 2,5 mg/ml, prav tako značilna hitra in obsežna absorpcija, ki ji sledi hitra porazdelitev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija (C_{max}) v plazmi je okoli 0,6 µg/ml, dosežena pa je približno 30 minut po vnosu (t_{max}). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi. Obstajajo trdni dokazi, da se tulatromicin znatno kopiči v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu okužbe v pljučih ni znana. Največjim koncentracijam je sledil počasen upad sistemske izpostavljenosti z navideznim razpolovnim časom izločanja ($t_{1/2}$) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi je nizka, le okoli 40 %. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (VSS), določen po intravenskem dajanju je 13,2 l/kg. Biološka uporabnost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri prašičih je približno 88 %.

Pri ovcah farmakokinetični profil tulatromicina, danega v obliki enkratne intramuskularne injekcije v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, doseže najvišjo koncentracijo (C_{max}) v plazmi okoli 1,19 µg/ml v 15 minutah po vnosu (t_{max}) in ima razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) 69,7 ur. Vezava na beljakovine v plazmi je približno 60-75 %. Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (VSS) 31,7 l/kg. Biološka uporabnost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri ovcah je 100 %.

NAVODILO ZA UPORABO

1. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini

Draxxin 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče

2. Sestava

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina:

tulatromicin 25 mg

Pomožna snov:

monotioglicerol 5 mg

Čista brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

3. Ciljne živalske vrste

Prašiči.

4. Indikacije

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

5. Kontraindikacije

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

6. Posebna opozorila

Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto:

Med tulatromicinom in drugimi makrolidi je bila pri ciljnem(-ih) patogenu(-ih) dokazana navzkrižna odpornost. Uporabo zdravila je treba skrbno pretehtati, če je testiranje občutljivosti pokazalo odpornost na tulatromicin, saj se lahko njegova učinkovitost zmanjša. Ne dajajte sočasno s protimikrobnimi zdravili, ki imajo podoben način delovanja kot makrolidi ali linkozamidi.

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnega(-ih) patogena(ov). Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na epidemioloških podatkih in poznavanju občutljivosti ciljnih patogenov na ravni kmetij ali na lokalni/regionalni ravni. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja. Za zdravljenje prve izbire je treba uporabiti antibiotik, pri katerem obstaja manjše tveganje za razvoj protimikrobne odpornosti (nižja kategorija po AMEG), če testiranje občutljivosti kaže na verjetno učinkovitost tega pristopa.

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

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

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

Zdravilo lahko povzroči senzibilizacijo pri stiku s kožo, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. V primeru nenamernega razlitja po koži, je potrebno kožo nemudoma sprati z milom in vodo.

Po uporabi si umijte roke.

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

Če po nenamerni izpostavljenosti zdravilu obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo (z znaki kot so npr. srbenje, težave z dihanjem, izpuščaji, otekanja obraza, slabost, bruhanje), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Brežnost in laktacija:

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

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Niso znane.

Preveliko odmerjanje:

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikratno oziroma petkratno terapevtski odmerek, so opazili prehodne znake, pripisane nelagodju na mestu injiciranja, ki so vključevali glasno oglašanje in nemir. Kadar je bilo mesto injiciranja zadnja noga, so opazili tudi šepavost.

Glavne inkompatibilnosti:

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

7. Neželeni dogodki

Prašiči:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):

reakcija na mestu injiciranja ^{1,2} , fibroza na mestu injiciranja ¹ , krvavitev na mestu injiciranja ¹ , edem na mestu injiciranja ¹

¹Lahko vztraja do približno 30 dni po injiciranju.

²Reverzibilne spremembe kongestije.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Če opazite kakršne koli neželene učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, se najprej obrnite na svojega veterinarja. O vseh neželenih dogodkih lahko poročate tudi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali lokalnemu predstavništvu imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer uporabite kontaktne podatke na koncu tega navodila za uporabo, ali preko nacionalnega sistema za poročanje: {podatki nacionalnega sistema}.

8. Odmerki za posamezno živalsko vrsto, poti in način uporabe zdravila

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

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

9. Nasvet o pravilni uporabi zdravila

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

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

10. Karenca

Meso in organi: 13 dni.

11. Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini po Exp. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

12. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem ali farmacevtom.

13. Razvrstitev zdravil za uporabo v veterinarski medicini

Na veterinarski recept.

14. Številka dovoljenja za promet in velikosti pakiranj

EU/2/03/041/006-008

Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla z eno vialo po 50 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 100 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 250 ml.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

15. Datum zadnje revizije besedila navodila za uporabo

{DD/MM/LLLL}

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktni podatki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Zoetis Belgium

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-La-Neuve

Belgija

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

Zoetis Manufacutring & Research Spain, S.L.

Ctra. de Camprodón, s/nº

Finca La Riba

Vall de Bianya

Gerona 17813

Španija

Lokalni predstavnik imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in kontaktni podatki za sporočanje domnevnih neželenih učinkov:

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

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

Hrvatska

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

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

România

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

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
Belģija
Tel: +370 610 05088

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. Druge informacije

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

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

Tulatromicin izkazuje *in vitro* aktivnost proti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica* to je

proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejši povzročitelji obolenj dihal pri prašičih. Pri nekaterih izolatih *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povišane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

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

Odpornost proti makrolidom se lahko razvije zaradi mutacij genov, ki kodirajo ribosomalno RNK (rRNK) oziroma nekaterih ribosomalnih proteinov; z encimsko modifikacijo (metilacijo) tarčnega mesta 23S rRNK, kar običajno povzroči povečanje navzkrižne rezistence z likozamidi in skupino B streptograminov (odpornost MLSB); z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. Odpornost MLSB je lahko konstitutivna ali pa inducibilna. Odpornost lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, v kolikor je pridružena transposonom, plazmidom, integrativnim in konjugativnim elementom. Dodatno se plastičnost genoma *Mycoplasme* poveča s horizontalnim prenosom večjih kromosomskih fragmentov.

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

Pri prašičih je za farmakokinetični profil tulatromicina, danega v obliki enkratne intramuskularne injekcije v odmerku 2,5 mg/ml, prav tako značilna hitra in obsežna absorpcija, ki ji sledi hitra porazdelitev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija (C_{max}) v plazmi je okoli 0,6 $\mu\text{g/ml}$, dosežena pa je približno 30 minut po vnosu (t_{max}). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi. Obstajajo trdni dokazi, da se tulatromicin znatno kopiči v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu okužbe v pljučih ni znana. Največjim koncentracijam je sledil počasen upad sistemske izpostavljenosti z navideznim razpolovnim časom izločanja ($t_{1/2}$) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi je nizka, le okoli 40 %. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (VSS), določen po intravenskem dajanju je 13,2 l/kg. Biološka uporabnost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri prašičih je približno 88 %.