I PIELIKUMS

VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Draxxin 100 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, cūkām un aitām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur:

Aktīvā viela:

Tulatromicīns 100 mg

Palīgvielas:

Palīgvielu un citu sastāvdaļu kvalitatīvais sastāvs	**Kvantitatīvais sastāvs, ja šī informācija ir būtiska veterināro zāļu pareizai ievadīšanai**
Monotioglicerīns	5 mg
Propilēnglikols	
Citronskābe	
Sālskābe	
Nātrija hidroksīds	
Ūdens injekcijām	

Dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums.

3. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

3.1. Mērķsugas

Liellopi, cūkas un aitas.

3.2. Lietošanas indikācijas katrai mērķsugai

Liellopiem:
Govju respiratorās slimības ārstēšanai un metafilaksei, kuru ierosina *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* un *Mycoplasma bovis*. Pirms šo zāļu lietošanas ir jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā.

Govju infekciozā keratokonjunktivīta (GIK) ārstēšanai, kuru ierosina *Moraxella bovis.*

Cūkām:
Cūku respiratorās slimības (CRS) ārstēšanai un metafilaksei, kuru ierosina *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica.* Pirms šo zāļu lietošanas ir jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā. Šīs veterinārās zāles lietot tikai tādos gadījumos, ja slimības attīstība cūkām paredzama 2 – 3 dienu laikā.

Aitām:
Sistēmiskai infekciozā pododermatīta (nagu puves) ārstēšanai sākuma stadijā, kuru ierosina virulentās *Dichelobacter nodosus*.

3.3. Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret makrolīdu grupas antibiotikām vai pret jebkuru no palīgvielām.

3.4. Īpaši brīdinājumi

Mērķa patogēnā(-os) ir pierādīta krusteniskā rezistence starp tulatromicīnu un citiem makrolīdiem. Šo veterināro zāļu lietošana rūpīgi jāizvērtē, ja jutības testos ir konstatēta rezistence pret tulatromicīnu, jo tā efektivitāte var samazināties. Nelietot vienlaicīgi ar antibakteriāliem līdzekļiem, kuriem ir līdzīgs darbības mehānisms, tādiem kā citi makrolīdi vai linkozamīdi.

Aitām:
Nagu puves pretmikrobās ārstēšanas efektivitāti var mazināt citi faktori, kā piemēram, mitra apkārtējā vide, kā arī neatbilstoša dzīvnieku turēšana. Tāpēc nagu puves ārstēšana jāveic vienlaikus ar citiem ganāmpulka apsaimniekošanas pasākumiem, piemēram, nodrošinot sausu apkārtējo vidi.

Uzskata, ka antibiotikas nav piemērotas vieglas nagu puves ārstēšanai. Smagu klīnisko pazīmju vai hroniskas nagu puves gadījumā tulatromicīns uzrādīja daļēju iedarbību, tāpēc to vajadzētu lietot tikai agrīnā nagu puves stadijā.

3.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

<u>Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērķsugām:</u>

Šo zāļu lietošana jāpamato ar mērķa patogēna(-u) identifikāciju un jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšanu pamatot ar vietējiem epidemioloģiskiem datiem un zināšanām par mērķa patogēnu jutību saimniecības līmenī vai vietējā/ reģionālā līmenī.

Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi.

Ja jutības testu rezultāti liecina par šādas pieejas iespējamo efektivitāti, pirmās izvēles ārstēšanai izmantot antibiotikas ar mazāku antimikrobiālās rezistences veidošanās risku (zemāka AMEG kategorija).

Ja rodas pastiprinātas jutības reakcija, nekavējoties uzsākt atbilstošu ārstēšanu.

<u>Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem:</u>

Tulatromicīns ir kairinošs acīm. Ja notikusi nejauša saskare ar acīm, nekavējoties skalot acis ar tīru ūdeni.

Tulatromicīns, nokļūstot uz ādas, var izraisīt pastiprinātu jutību, kā rezultātā rodas ādas apsārtums (eritēma) un/vai dermatīts. Ja notikusi nejauša saskare ar ādu, nekavējoties mazgāt ādu ar ūdeni un ziepēm.

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

Ja notikusi nejauša pašinjicēšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Ja pēc nejaušas saskares rodas aizdomas par pastiprinātas jutības reakciju (ko pamato simptomi, piem., nieze, apgrūtināta elpošana, nātrene, sejas pietūkums, slikta dūša, vemšana), jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Īpaši piesardzības pasākumi vides aizsardzībai:

Nav piemērojami.

3.6. Blakusparādības

Liellopiem:

Ļoti bieži (>1 dzīvniekam/10 ārstējamiem dzīvniekiem):	Pietūkums injekcijas vietā[1], fibroze injekcijas vietā[1], asinsizplūdums injekcijas vietā[1], tūska injekcijas vietā[1], reakcija injekcijas vietā[2], sāpes injekcijas vietā[3]

[1]Var saglabāties aptuveni 30 dienas pēc injekcijas.
[2]Sastrēguma asinsvados atgriezeniskas izmaiņas.
[3]Pārejošs.

Cūkām:

Ļoti bieži (>1 dzīvniekam/10 ārstējamiem dzīvniekiem):	Reakcija injekcijas vietā[1,2], fibroze injekcijas vietā[1], hemorāģija injekcijas vietā[1], tūska injekcijas vietā[1]

[1]Var saglabāties aptuveni 30 dienas pēc injekcijas.
[2]Sastrēguma asinsvados atgriezeniskas izmaiņas.

Aitām:

Ļoti bieži (>1 dzīvniekam/10 ārstējamiem dzīvniekiem):	Diskomforts[1]

[1]Pārejošs, izzūd dažu minūšu laikā: galvas purināšana, injekcijas vietas berzēšana, kāpšanās atpakaļ.

Ir svarīgi ziņot par blakusparādībām. Tas ļauj pastāvīgi uzraudzīt veterināro zāļu drošumu. Ziņojumus vēlams nosūtīt ar veterinārārsta starpniecību vai nu tirdzniecības atļaujas turētājam vai valsts kompetentajai iestādei, izmantojot nacionālo ziņošanas sistēmu. Attiecīgo kontaktinformāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

3.7. Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums grūsnības un laktācijas laikā. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas. Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta teratogēna, fetotoksiska vai maternotoksiska iedarbība.

3.8. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav zināma.

3.9. Lietošanas veids un devas

Liellopiem:

Subkutānai lietošanai.

Vienreizēja subkutāna injekcija devā 2,5 mg tulatromicīna/kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml šo veterināro zāļu/40 kg ķermeņa svara). Liellopu ārstēšanai, kuru ķermeņa svars pārsniedz 300 kg, devu sadala tā, lai vienā injekcijas vietā ievadītu ne vairāk kā 7,5 ml.

Cūkām:

Intramuskulārai lietošanai.

Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla muskulatūrā devā 2,5 mg tulatromicīna/kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml šo veterināro zāļu/40 kg ķermeņa svara).

Cūku ārstēšanai, kuru ķermeņa svars pārsniedz 80 kg, devu sadalīt tā, lai vienā injekcijas vietā ievadītu ne vairāk kā 2 ml.

Jebkuru respiratoro slimību gadījumā ir ieteicams ārstēt dzīvniekus slimības sākuma stadijās un novērtēt atbildes reakciju uz ārstēšanu 48 stundas pēc injekcijas. Ja respiratoro slimību klīniskie simptomi saglabājas, pastiprinās, vai recidivē, ārstēšana ir jāmaina, lietojot citas antibiotikas, un jāturpina līdz klīniskie simptomu izzūd.

Aitām:

Intramuskulārai lietošanai.

Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla muskulatūrā devā 2,5 mg tulatromicīna/kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml šo veterināro zāļu/40 kg ķermeņa svara).

Lai nodrošinātu pareizu zāļu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk. Vairākdevu flakoniem ieteicams lietot atvilkšanas adatu vai daudzdevu šļirci, lai novērstu pārmērīgu flakona aizbāžņa caurduršanu.

3.10. Pārdozēšanas simptomi (ārkārtas procedūras un antidoti, ja piemērojami)

Liellopiem pēc trīskārtīgas, pieckārtīgas un desmitkārtīgas devas ievadīšanas tika novēroti īslaicīgi simptomi, kas saistīti ar diskomforta sajūtām injekcijas vietā – nemiers, galvas purināšana, zemes kārpīšana un īslaicīgi samazināta barības uzņemšana. Liellopiem, kuri saņēma pieckārtīgu līdz seškārtīgu devu, tika novērota viegla miokarda deģenerācija.

Jauncūkām ar ķermeņa svaru aptuveni 10 kg pēc trīskārtīgas vai pieckārtīgas devas ievadīšanas tika novēroti īslaicīgi simptomi, kas saistīti ar diskomforta sajūtām injekcijas vietā – pārmērīga kviekšana un nemiers. Tika novērots arī klibums, ja injekcija bija veikta pakaļkājas muskulatūrā.

Jēriem (aptuveni 6 nedēļas veciem) pēc trīskārtīgas vai pieckārtīgas devas ievadīšanas tika novēroti īslaicīgi simptomi, kas saistīti ar diskomforta sajūtām injekcijas vietā – kāpšanās atpakaļ, galvas purināšana, injekcijas vietas berzēšana, nogulšanās un celšanās augšā, blēšana.

3.11. Īpaši lietošanas ierobežojumi un īpaši lietošanas nosacījumi, tostarp antimikrobiālo un pretparazītu veterināro zāļu lietošanas ierobežojumi, lai ierobežotu rezistences veidošanās risku

Nav piemērojami.

3.12. Ierobežojumu periods

Liellopiem (gaļai un blakusproduktiem): 22 dienas.

Cūkām (gaļai un blakusproduktiem): 13 dienas.

Aitām (gaļai un blakusproduktiem): 16 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai dzīvniekiem, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.

Nelietot grūsniem dzīvniekiem 2 mēnešus pirms gaidāmajām dzemdībām, ja šo dzīvnieku pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

4. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

4.1. ATĶvet kods: QJ01FA94

4.2. Farmakodinamiskās īpašības

Tulatromicīns ir pussintētiska fermentācijas ceļā iegūta makrolīdu grupas antibakteriāla viela. No citām makrolīdu grupas antibiotikām tulatromicīns atšķiras ar to, ka tam piemīt ilgstoša iedarbība, daļēji tādēļ, ka tas satur trīs aminogrupas. Tādējādi tas tiek klasificēts triamilīdu ķīmiskajā apakšgrupā.

Makrolīdi ir bakteriostatiskas darbības antibiotikas, kas kavē neaizvietojamo olbaltumvielu sintēzi, selektīvi piesaistoties baktēriju ribosomu RNS. Makrolīdi stimulē peptidil-tRNS atdalīšanos no ribosomas translokācijas procesa laikā.

Tulatromicīnam piemīt *in vitro* iedarbība pret *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* un *Mycoplasma bovis*, un *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica* patogēnām baktērijām, kuras visbiežāk izraisa attiecīgi govju un cūku respiratorās slimības. Dažiem *Histophilus somni* un *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolātiem ir konstatēts, ka nepieciešams palielināts minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) līmenis. Pierādīta *in vitro* aktivitāte pret *Dichelobacter nodosus (vir)*, patogēnajām baktērijām, kuras visbiežāk izraisa infekciozo pododermatītu (nagu puvi) aitām.

Tulatromicīnam arī piemīt *in vitro* aktivitāte pret *Moraxella bovis*, patogēnajām baktērijām, kuras visbiežāk izraisa infekciozo govju keratokonjunktivītu (GIK).

Klīnisko un laboratorijas standartu institūts (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) ir noteicis, ka tulatromicīna klīniskā iedarbīguma robežvērtības pret *M. haemolytica, P. multocida* un *H. somni* no liellopu respiratorās sistēmas un pret *P. multocida* un *B. bronchiseptica* no cūku respiratorās sistēmas ir ≤16 mcg/ml jutīgajām un ≥64 mcg/ml rezistentajām baktērijām. Pret cūku respiratorās sistēmas izcelsmes *A. pleuropneumoniae* noteiktā klīniskā iedarbībīguma robežvērtība jutīgajām baktērijām ir ≤64 mcg/ml. CLSI ir publicējis arī tulatromicīna klīniskā iedarbīguma robežvērtības, pamatojoties uz diska difūzijas metodi (CLSI dokuments VET08, 4. ed., 2018). Pret *H. parasuis* klīniskās iedarbīguma robežvērtības nav zināmas. Ne EUCAST, ne CLSI nav izstrādājušas standarta metodes antibakteriālo līdzekļu pārbaudei pret veterinārijā aktuālajām mikoplazmu sugām, un tāpēc nav noteikti skaidrojoši kritēriji.

Rezistence pret makrolīdiem var veidoties mutāciju rezultātā gēnos, kuri kodē ribosomu RNS (rRNS) vai dažas ribosomu olbaltumvielas; fermentatīvi modificējot (metilējot) 23S rRNS mērķa vietu, kas parasti izraisa krusteniskās rezistences veidošanos pret linkozamīdiem un B streptogramīniem (MLS_B rezistence); fermentu inaktivācijas rezultātā; vai makrolīdu izvadīšanas dēļ ar aktīvā sūkņa mehānisma palīdzību. MLS_B rezistence var būt konstitutīva vai inducēta. Rezistence var būt hromosomāla vai plazmīdu kodēta, un tā var būt pārnesama ar transpozoniem, plazmīdām – integrējošiem un konjugatīviem elementiem. Turklāt mikoplazmu genomisko plastiskumu pastiprina lielu hromosomu fragmentu horizontāla pārnešana.

Papildus antibakteriālām īpašībām eksperimentālajos pētījumos tulatromicīns uzrāda imūnmodulējošu un pretiekaisuma iedarbību. Gan liellopu, gan cūku polimorfonukleārajās šūnās (PMN; neitrofili) tulatromicīns veicina apoptozi (programmētu šūnu bojāeju) un atbrīvošanos no šīm apoptozes skartajām šūnām ar makrofāgu palīdzību. Tas mazina iekaisumu veicinošo mediatoru leikotriēnu B4 un CXCL-8 un mudina pretiekaisuma lipīda lipoksīna A4 veidošanos.

4.3. Farmakokinētiskās īpašības

Liellopiem tulatromicīna farmakokinētiskajam profilam pēc vienreizējas subkutānas ievadīšanas devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara devas bija raksturīga strauja un plaša absorbcija, kam sekoja augsta izplatīšanās un lēna izdalīšanās. Maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) bija aptuveni 0,5 mcg/ml, kas tika sasniegta aptuveni 30 minūšu laikā pēc ievadīšanas (T_{max}). Tulatromicīna koncentrācija plaušu homogenātā bija ievērojami augstāka nekā plazmā. Acīmredzama ir ievērojama tulatromicīna kumulācija neitrofilos un alveolu makrofāgos. Tomēr *in vivo* tulatromicīna koncentrācija infekcijas vietā plaušās nav zināma. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas seko lēna tulatromicīna sistēmiskā līmeņa samazināšanās, eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) plazmā ir aptuveni 90 stundas. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija zema, aptuveni 40%. Pēc intravenozas ievadīšanas izplatīšanās tilpums pie līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā (V_{SS}) bija 11 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas liellopiem bija aptuveni 90%.

Cūkām tulatromicīna farmakokinētiskajam profilam pēc vienreizējas intramuskulāras ievadīšanas devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara arī bija raksturīga strauja un plaša absorbcija, kam sekoja augsta izplatīšanās un lēna izdalīšanās. Maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) bija aptuveni 0,6 mcg/ml, kas tika sasniegta aptuveni 30 minūšu laikā pēc ievadīšanas (T_{max}). Tulatromicīna koncentrācija plaušu homogenātā bija ievērojami augstāka nekā plazmā. Acīmredzama ir ievērojama tulatromicīna kumulācija neitrofilos un alveolu makrofāgos. Tomēr, *in vivo* tulatromicīna koncentrācija infekcijas vietā plaušās nav zināma. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas seko lēna tulatromicīna sistēmiskā līmeņa samazināšanās, eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) plazmā ir aptuveni 91 stunda. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija zema, aptuveni 40%. Pēc intravenozas ievadīšanas izplatīšanās tilpums pie līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā (V_{SS}) bija 13,2 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc intramuskulāras ievadīšanas cūkām bija aptuveni 88%.

Aitām tulatromicīna farmakokinētiskajam profilam pēc vienreizējas intramuskulāras ievadīšanas devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) aptuveni 1,19 mcg/ml tika sasniegta aptuveni 15 minūšu laikā pēc ievadīšanas (T_{max}) un eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) plazmā bija aptuveni 69,7 stundas. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija aptuveni 60 – 75%. Pēc intravenozas ievadīšanas izplatīšanās tilpums pie līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā (V_{SS}) bija 31,7 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc intramuskulāras ievadīšanas aitām bija aptuveni 100%.

5. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

5.1. Būtiska nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, nelietot šīs veterinārās zāles maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

5.2. Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētajā iepakojumā: 3 gadi.
Derīguma termiņš pēc pirmreizējas tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

5.3. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

5.4. Tiešā iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla flakons ar fluorpolimēru pārklātu hlorbutila aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Iepakojuma lielumi:
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 20 ml tilpumu.
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 50 ml tilpumu.

Kartona kaste ar vienu flakonu ar 100 ml tilpumu.
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 250 ml tilpumu.
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 500 ml tilpumu.
500 ml tilpuma flakonus nelietot cūkām un aitām.

Ne visi iepakojuma lielumi var tikt izplatīti.

5.5. Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Neizmest veterinārās zāles kanalizācijā vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Visu neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai izmantot nevajadzīgo veterināro zāļu nodošanas shēmas saskaņā ar nacionālajām prasībām un jebkurām valsts atkritumu savākšanas sistēmām, kas piemērojamas attiecīgajām veterinārajām zālēm.

6. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Zoetis Belgium

7. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIEŠĶIRŠANAS DATUMS

Pirmās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas datums: 11/11/2003.

9. VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

10. VETERINĀRO ZĀĻU KLASIFIKĀCIJA

Recepšu veterinārās zāles.

Sīkāka informācija par šīm veterinārajām zālēm ir pieejama Savienības zāļu datubāzē (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Draxxin 25 mg/ml šķīdums injekcijām cūkām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur:

Aktīvā viela:

Tulatromicīns 25 mg

Palīgvielas:

Palīgvielu un citu sastāvdaļu kvalitatīvais sastāvs	**Kvantitatīvais sastāvs, ja šī informācija ir būtiska veterināro zāļu pareizai ievadīšanai**
Monotioglicerīns	5 mg
Propilēnglikols	
Citronskābe	
Sālskābe	
Nātrija hidroksīds	
Ūdens injekcijām	

Dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums.

3. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

3.1. Mērķsugas

Cūkas.

3.2. Lietošanas indikācijas katrai mērķsugai

Cūku respiratorās slimības (CRS) ārstēšanai un metafilaksei, kuru ierosina *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica*. Pirms šo zāļu lietošanas ir jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā. Šīs veterinārās zāles lietot tikai tādos gadījumos, ja slimības attīstība cūkām paredzama 2 – 3 dienu laikā.

3.3. Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret makrolīdu grupas antibiotikām vai pret jebkuru no palīgvielām.

3.4. Īpaši brīdinājumi

Mērķa patogēnā(-os) ir pierādīta krusteniskā rezistence starp tulatromicīnu un citiem makrolīdiem. Šo veterināro zāļu lietošana rūpīgi jāizvērtē, ja jutības testos ir konstatēta rezistence pret tulatromicīnu, jo tā efektivitāte var samazināties. Nelietot vienlaicīgi ar antibakteriāliem līdzekļiem, kuriem ir līdzīgs darbības mehānisms, tādiem kā citi makrolīdi vai linkozamīdi.

3.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērķsugām:

Šo zāļu lietošana jāpamato ar mērķa patogēna(-u) identifikāciju un jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšanu pamatot ar vietējiem epidemioloģisiem datiem un zināšanām par mērķa patogēnu jutību saimniecības līmenī vai vietējā/ reģionālā līmenī.

Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi.

Ja jutības testu rezultāti liecina par šādas pieejas iespējamo efektivitāti, pirmās izvēles ārstēšanai izmantot antibiotikas ar mazāku antimikrobiālās rezistences veidošanās risku (zemāka AMEG kategorija).

Ja rodas pastiprinātas jutības reakcija, nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem:

Tulatromicīns ir kairinošs acīm. Ja notikusi nejauša saskare ar acīm, nekavējoties skalot acis ar tīru ūdeni.

Tulatromicīns, nokļūstot uz ādas, var izraisīt pastiprinātu jutību, kā rezultātā rodas ādas apsārtums (eritēma) un/vai dermatīts. Ja notikusi nejauša saskare ar ādu, nekavējoties mazgāt ādu ar ūdeni un ziepēm.

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

Ja notikusi nejauša pašinjicēšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Ja pēc nejaušas saskares rodas aizdomas par pastiprinātas jutības reakciju (ko pamato simptomi, piem., nieze, apgrūtināta elpošana, nātrene, sejas pietūkums, slikta dūša, vemšana), jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Īpaši piesardzības pasākumi vides aizsardzībai:

Nav piemērojami.

3.6. Blakusparādības

Cūkas:

Ļoti bieži (>1 dzīvniekam/10 ārstējamiem dzīvniekiem):	Reakcija injekcijas vietā[1,2], fibroze injekcijas vietā[1], hemorāģija injekcijas vietā[1], tūska injekcijas vietā[1]

[1]Var saglabāties aptuveni 30 dienas pēc injekcijas.
[2]Sastrēguma asinsvados atgriezeniskas izmaiņas.

Ir svarīgi ziņot par blakusparādībām. Tas ļauj pastāvīgi uzraudzīt veterināro zāļu drošumu. Ziņojumus vēlams nosūtīt ar veterinārārsta starpniecību vai nu tirdzniecības atļaujas turētājam vai valsts kompetentajai iestādei, izmantojot nacionālo ziņošanas sistēmu. Attiecīgo kontaktinformāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

3.7. Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums grūsnības un laktācijas laikā. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas. Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta teratogēna, fetotoksiska vai maternotoksiska iedarbība.

3.8. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav zināma.

3.9. Lietošanas veids un devas

Intramuskulārai lietošanai.

Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla muskulatūrā devā 2,5 mg tulatromicīna/kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml šo veterināro zāļu/10 kg ķermeņa svara).

Cūku ārstēšanai, kuru ķermeņa svars pārsniedz 40 kg, devu sadala tā, lai vienā injekcijas vietā ievadītu ne vairāk kā 4 ml.

Jebkuru respiratoru slimību gadījumā ir ieteicams ārstēt dzīvniekus slimības sākuma stadijās un novērtēt atbildes reakciju uz ārstēšanu 48 stundas pēc injekcijas. Ja respiratoro slimību klīniskie simptomi saglabājas, pastiprinās vai recidivē, ārstēšana ir jāmaina, lietojot citas antibiotikas, un jāturpina līdz klīniskie simptomi izzūd.

Lai nodrošinātu pareizu zāļu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk. Vairākdevu flakoniem ieteicams lietot atvilkšanas adatu vai daudzdevu šļirci, lai novērstu pārmērīgu flakona aizbāžņa caurduršanu.

3.10. Pārdozēšanas simptomi (ārkārtas procedūras un antidoti, ja piemērojami)

Jauncūkām ar ķermeņa svaru aptuveni 10 kg tulatromicīns trīskārtīgā vai pieckārtīgā devā izraisīja īslaicīgus simptomus, kas saistīti ar diskomforta sajūtām injekcijas vietā – pārmērīga kviekšana un nemiers. Tika novērots arī klibums, ja injekcija bija veikta pakaļkājas muskulatūrā.

3.11. Īpaši lietošanas ierobežojumi un īpaši lietošanas nosacījumi, tostarp antimikrobiālo un pretparazītu veterināro zāļu lietošanas ierobežojumi, lai ierobežotu rezistences veidošanās risku

Nav piemērojami.

3.12. Ierobežojumu periods

Cūkām (gaļai un blakusproduktiem): 13 dienas.

4. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

4.1. ATĶvet kods: QJ01FA94

4.2. Farmakodinamiskās īpašības

Tulatromicīns ir pussintētiska fermentācijas ceļā iegūta makrolīdu grupas antibakteriāla viela. No citām makrolīdu grupas antibiotikām tulatromicīns atšķiras ar to, ka tam piemīt ilgstoša iedarbība, daļēji tādēļ, ka tas satur trīs aminogrupas. Tādējādi tas tiek klasificēts triamilīdu ķīmiskajā apakšgrupā.

Makrolīdi ir bakteriostatiskas darbības antibiotikas, kas kavē neaizvietojamo olbaltumvielu sintēzi, selektīvi piesaistoties baktēriju ribosomu RNS. Makrolīdi stimulē peptidil-tRNS atdalīšanos no ribosomas pārvietošanās procesa laikā.

Tulatromicīnam piemīt *in vitro* iedarbība pret *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica* patogēnām baktērijām, kuras visbiežāk izraisa cūku respiratorās slimības. Dažiem *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolātiem ir konstatēts, ka nepieciešams palielināts minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) līmenis.

Klīnisko un laboratorijas standartu institūts (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) ir noteicis, ka tulatromicīna klīniskā iedarbīguma robežvērtības pret *P. multocida* un *B. bronchiseptica* no cūku respiratorās sitēmas ir ≤16 mcg/ml uzņēmīgajām un ≥64 mcg/ml rezistentajām baktērijām. Pret cūku respiratorās sistēmas izcelsmes *A. pleuropneumoniae* noteiktā klīniskā iedarbīguma robežvērtība jutīgajām baktērijām ir ≤64 mcg/ml. CLSI ir publicējis arī tulatromicīna klīniskā iedarbīguma robežvērtības, pamatojoties uz diska difūzijas metodi (CLSI dokuments VET08, 4. ed., 2018). Pret *H. parasuis* klīniskā iedarbīguma robežvērtības nav zināmas. Ne EUCAST, ne CLSI nav izstrādājušas standarta metodes antibakteriālo līdzekļu pārbaudei pret veterinārijā aktuālajām mikoplazmu sugām, un tāpēc nav noteikti skaidrojoši kritēriji.

Rezistence pret makrolīdiem var veidoties mutāciju rezultātā gēnos, kuri kodē ribosomu RNS (rRNS) vai dažas ribosomu olbaltumvielas; fermentatīvi modificējot (metilējot) 23S rRNS mērķa vietu, kas parasti izraisa krusteniskās rezistences veidošanos pret linkozamīdiem un B streptogramīniem (MLS_B rezistence); fermentu inaktivācijas rezultātā; vai makrolīdu izvadīšanas dēļ ar aktīvā sūkņa mehānisma palīdzību. MLS_B rezistence var būt konstitutīva vai inducēta. Rezistence var būt hromosomāla vai plazmīdu kodēta, un tā var būt pārnesama ar transpozoniem, plazmīdām – integrējošiem un konjugatīviem elementiem. Turklāt mikoplazmu genomisko plastiskumu pastiprina lielu hromosomu fragmentu horizontāla pārnešana.

Papildus savām antibakteriālām īpašībām, eksperimentālajos pētījumos tulatromicīns uzrāda imūnmodulējošu un pretiekaisuma iedarbību. Cūku polimorfonukleārajās šūnās (PMN; neitrofili) tulatromicīns veicina apoptozi (programmētu šūnu bojāeju) un atbrīvošanos no šīm apoptozes skartajām šūnām ar makrofāgu palīdzību. Tas mazina iekaisumu veicinošo mediatoru leikotriēnu B4 un CXCL-8 un mudina pretiekaisuma lipīda lipoksīna A4 veidošanos.

4.3. Farmakokinētiskās īpašības

Cūkām tulatromicīna farmakokinētiskajam profilam pēc vienreizējas intramuskulāras ievadīšanas devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara arī bija raksturīga strauja un plaša absorbcija, kam sekoja augsta izplatīšanās un lēna izdalīšanās. Maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) bija aptuveni 0,6 mcg/ml, kas tika sasniegta aptuveni 30 minūšu laikā pēc ievadīšanas (T_{max}). Tulatromicīna koncentrācija plaušu homogenātā bija ievērojami augstāka nekā plazmā. Acīmredzama ir ievērojama tulatromicīna kumulācija neitrofilos un alveolu makrofāgos. Tomēr *in vivo* tulatromicīna koncentrācija infekcijas vietā plaušās nav zināma. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas seko lēna tulatromicīna sistēmiskā līmeņa samazināšanās, eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) plazmā ir aptuveni 91 stunda. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija zema, aptuveni 40%. Pēc intravenozas ievadīšanas izplatīšanās tilpums pie līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā (V_{SS}) bija 13,2 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc intramuskulāras ievadīšanas cūkām bija aptuveni 88%.

5. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

5.1. Būtiska nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, nelietot šīs veterinārās zāles maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

5.2. Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētajā iepakojumā: 3 gadi.
Derīguma termiņš pēc pirmreizējas tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

5.3. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

5.4. Tiešā iepakojuma veids un saturs

Kartona kaste ar vienu I tipa stikla flakons ar fluorpolimēru pārklātu hlorbutila aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Iepakojuma lielumi:
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 50 ml tilpumu.
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 100 ml tilpumu.
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 250 ml tilpumu.

Ne visi iepakojuma lielumi var tikt izplatīti.

5.5. Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Neizmest veterinārās zāles kanalizācijā vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Visu neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai izmantot nevajadzīgo veterināro zāļu nodošanas shēmas saskaņā ar nacionālajām prasībām un jebkurām valsts atkritumu savākšanas sistēmām, kas piemērojamas attiecīgajām veterinārajām zālēm.

6. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Zoetis Belgium

7. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS NUMURS(-I)

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

8. PIRMĀS TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIEŠĶIRŠANAS DATUMS

Pirmās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas datums: 11/11/2003.

9. VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

10. VETERINĀRO ZĀĻU KLASIFIKĀCIJA

Recepšu veterinārās zāles.

Sīkāka informācija par šīm veterinārajām zālēm ir pieejama Savienības zāļu datubāzē (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

II PIELIKUMS

CITI TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIEŠĶIRŠANAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Nav.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMS

UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

KARTONA KASTE (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Draxxin 100 mg/ml šķīdums injekcijām.

2. INFORMĀCIJA PAR AKTĪVAJĀM VIELĀM

Tulatromicīns 100 mg/ml

3. IEPAKOJUMA LIELUMS

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. MĒRĶSUGAS

Liellopi, cūkas un aitas.

5. INDIKĀCIJAS

6. LIETOŠANAS VEIDI

Liellopi: subkutānai lietošanai.
Cūkas un aitas: intramuskulārai lietošanai.

7. IEROBEŽOJUMU PERIODS

Ierobežojumu periods:
Gaļai un blakusproduktiem:
Liellopiem: 22 dienas.
Cūkām: 13 dienas.
Aitām: 16 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai dzīvniekiem, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.
Nelietot grūsniem dzīvniekiem 2 mēnešus pirms gaidāmajām dzemdībām, ja šo dzīvnieku pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp. {mēnesis/gads}
Pēc pirmreizējas caurduršanas izlietot 28 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. VĀRDI "PIRMS LIETOŠANAS IZLASIET LIETOŠANAS INSTRUKCIJU"

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

11. VĀRDI "LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM"

Lietošanai dzīvniekiem.

12. VĀRDI "UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ"

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

13. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Zoetis Belgium

14. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS NUMURI

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

KARTONA KASTE (500 ml)

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Draxxin 100 mg/ml šķīdums injekcijām.

2. INFORMĀCIJA PAR AKTĪVAJĀM VIELĀM

Tulatromicīns 100 mg/ml

3. IEPAKOJUMA LIELUMS

500 ml

4. MĒRĶSUGAS

Liellopi.

5. INDIKĀCIJAS

6. LIETOŠANAS VEIDI

Subkutānai lietošanai.

7. IEROBEŽOJUMU PERIODS

Ierobežojumu periods:
Gaļai un blakusproduktiem: 22 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai dzīvniekiem, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.
Nelietot grūsniem dzīvniekiem 2 mēnešus pirms gaidāmajām dzemdībām, ja šo dzīvnieku pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp. {mēnesis/gads}
Pēc pirmreizējas caurduršanas izlietot 28 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. VĀRDI “PIRMS LIETOŠANAS IZLASIET LIETOŠANAS INSTRUKCIJU”

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

11. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

12. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

13. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Zoetis Belgium

14. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS NUMURI

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

15. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

KARTONA KASTE (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Draxxin 25 mg/ml šķīdums injekcijām.

2. INFORMĀCIJA PAR AKTĪVAJĀM VIELĀM

Tulatromicīns 25 mg/ml

3. IEPAKOJUMA LIELUMS

50 ml
100 ml
250 ml

4. MĒRĶSUGAS

Cūkas.

5. INDIKĀCIJAS

6. LIETOŠANAS VEIDI

Intramuskulārai lietošanai.

7. IEROBEŽOJUMU PERIODS

Ierobežojumu periods:
Gaļai un blakusproduktiem: 13 dienas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp. {mēnesis/gads}
Pēc pirmreizējas pirmreizējas caurduršanas izlietot 28 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. VĀRDI "PIRMS LIETOŠANAS IZLASIET LIETOŠANAS INSTRUKCIJU"

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

11. VĀRDI "LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM"

Lietošanai dzīvniekiem.

12. VĀRDI "UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ"

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

13. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS Zoetis Belgium SA

Zoetis Belgium

14. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS NUMURI

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

15. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

FLAKONS (100 ml / 250 ml)

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Draxxin 100 mg/ml šķīdums injekcijām.

2. INFORMĀCIJA PAR AKTĪVAJĀM VIELĀM

Tulatromicīns 100 mg/ml

3. MĒRĶSUGAS

Liellopi, cūkas un aitas.

4. LIETOŠANAS VEIDI

Liellopi: s.c.
Cūkas un aitas: i.m.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

5. IEROBEŽOJUMU PERIODS

Ierobežojumu periods:
Gaļai un blakusproduktiem:
liellopiem: 22 dienas;
cūkām: 13 dienas;
aitām: 16 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai dzīvniekiem, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.
Nelietot grūsniem dzīvniekiem 2 mēnešu laikā pirms gaidāmajām dzemdībām, ja šo dzīvnieku pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

6. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp. {mēnesis/gads}
Pēc pirmreizējas caurduršanas izlietot 28 dienu laikā. Izlietot līdz…

7. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

8. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Zoetis Belgium

9. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

FLAKONS (500 ml)

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Draxxin 100 mg/ml šķīdums injekcijām.

2. INFORMĀCIJA PAR AKTĪVAJĀM VIELĀM

Tulatromicīns 100 mg/ml

3. MĒRĶSUGAS

Liellopi.

4. LIETOŠANAS VEIDI

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

5. IEROBEŽOJUMU PERIODS

Ierobežojumu periods:
Gaļai un blakusproduktiem: 22 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai dzīvniekiem, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.
Nelietot grūsniem dzīvniekiem 2 mēnešu laikā pirms gaidāmajām dzemdībām, ja šo dzīvnieku pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

6. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp. {mēnesis/gads}
Pēc pirmreizējas caurduršanas izlietot 28 dienu laikā. Izlietot līdz...

7. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

8. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Zoetis Belgium

9. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

FLAKONS (100 ml / 250 ml)

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Draxxin 25 mg/ml šķīdums injekcijām

2. INFORMĀCIJA PAR AKTĪVAJĀM VIELĀM

Tulatromicīns 25 mg/ml

3. MĒRĶSUGAS

Cūkas.

4. LIETOŠANAS VEIDI

Intramuskulārai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

5. IEROBEŽOJUMU PERIODS

Ierobežojumu periods:
Gaļai un blakusproduktiem: 13 dienas.

6. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp. {mēnesis/gads}
Pēc pirmreizējas caurduršanas izlietot 28 dienu laikā. Izlietot līdz...

7. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

8. TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS TURĒTĀJS

Zoetis Belgium

9. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

FLAKONS (20 ml / 50 ml)

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Draxxin

2. AKTĪVO VIELU KVANTITATĪVIE DATI

Tulatromicīns 100 mg/ml

3. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

4. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp. {mēnesis/gads}
Pēc pirmreizējas caurduršanas izlietot 28 dienu laikā. Izlietot līdz...

UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ INFORMĀCIJA

FLAKONS (50 ml)

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Draxxin

2. AKTĪVO VIELU KVANTITATĪVIE DATI

Tulatromicīns 25 mg/ml

3. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

4. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp. {mēnesis/gads}
Pēc pirmreizējas caurduršanas izlietot 28 dienu laikā. Izlietot līdz...

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

1. Veterināro zāļu nosaukums

Draxxin 100 mg/ml šķīdums injekcijām liellopiem, cūkām un aitām

2. Sastāvs

Katrs ml satur:

Aktīvā viela:
Tulatromicīns 100 mg

Palīgviela:
Monotioglicerīns 5 mg

Dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums.

3. Mērķsugas

Liellopi, cūkas un aitas.

4. Lietošanas indikācijas

Liellopiem
Govju respiratorās slimības ārstēšanai un metafilaksei, kuru ierosina *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* un *Mycoplasma bovis*. Pirms šo zāļu lietošanas ir jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā.

Govju infekciozā keratokonjunktivīta (GIK) ārstēšanai, kuru ierosina *Moraxella bovis*.

Cūkām
Cūku respiratorās slimības (CRS) ārstēšanai un metafilaksei, kuru ierosina *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica.* Pirms šo zāļu lietošanas ir jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā. Šīs veterinārās zāles lietot tikai tādos gadījumos, ja slimības attīstība cūkām paredzama 2 – 3 dienu laikā.

Aitām
Sistēmiskai infekciozā pododermatīta (nagu puves) ārstēšanai sākuma stadijā, kuru ierosina virulentās *Dichelobacter nodosus*.

5. Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret makrolīdu grupas antibiotikām vai pret jebkuru no palīgvielām.

6. Īpaši brīdinājumi

Īpaši brīdinājumi:
Mērķa patogēnā(-os) ir pierādīta krusteniskā rezistence starp tulatromicīnu un citiem makrolīdiem. Šo veterināro zāļu lietošana rūpīgi jāizvērtē, ja jutības testos ir konstatēta rezistence pret tulatromicīnu, jo tā

efektivitāte var samazināties. Nelietot vienlaicīgi ar antibakteriāliem līdzekļiem, kuriem ir līdzīgs darbības mehānisms, tādiem kā citi makrolīdi vai linkozamīdi.

Aitām:
Nagu puves pretmikrobās ārstēšanas efektivitāti var mazināt citi faktori, kā piemēram, mitra apkārtēja vide, kā arī neatbilstoša dzīvnieku turēšana. Tāpēc nagu puves ārstēšana jāveic vienlaikus ar citiem ganāmpulka apsaimniekošanas pasākumiem, piemēram, nodrošinot sausu apkārtējo vidi.

Uzskata, ka antibiotikas nav piemērotas vieglas nagu puves ārstēšanai.
Smagu klīnisko pazīmju vai hroniskas nagu puves gadījumā tulatromicīns uzrādīja daļēju iedarbību, tāpēc to vajadzētu lietot tikai agrīnā nagu puves stadijā.

Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērķsugām:
Šo zāļu lietošana jāpamato ar mērķa patogēna(-u) identifikāciju un jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšanu pamatot ar vietējiem epidemioloģiskiem datiem un zināšanām par mērķa patogēnu jutību saimniecības līmenī vai vietējā/ reģionālā līmenī. Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi.
Ja jutības testu rezultāti liecina par šādas pieejas iespējamo efektivitāti, pirmās izvēles ārstēšanai izmantot antibiotikas ar mazāku antimikrobiālās rezistences veidošanās risku (zemāka AMEG kategorija).
Ja rodas pastiprinātas jutības reakcija, nekavējoties uzsākt atbilstošu ārstēšanu.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem:
Tulatromicīns ir kairinošs acīm. Ja notikusi nejauša saskare ar acīm, nekavējoties skalot acis ar tīru ūdeni.

Tulatromicīns, nokļūstot uz ādas, var izraisīt pastiprinātas jutības reakcijas, kā rezultātā rodas ādas apsārtums (eritēma) un/vai dermatīts. Ja notikusi nejauša saskare ar ādu, nekavējoties mazgāt ādu ar ūdeni un ziepēm.

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

Ja notikusi nejauša pašinjicēšana, nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Ja pēc nejaušas saskares rodas aizdomas par pastiprinātas jutības reakciju (ko pamato simptomi, piem., nieze, apgrūtināta elpošana, nātrene, sejas pietūkums, slikta dūša, vemšana), jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Grūsnība un laktācija:
Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums grūsnības un laktācijas laikā. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas. Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta teratogēna, fetotoksiska vai maternotoksiska iedarbība.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:
Nav zināma.

Pārdozēšana:
Liellopiem pēc trīskārtīgas, pieckārtīgas un desmitkārtīgas devas ievadīšanas tika novēroti īslaicīgi simptomi, kas saistīti ar diskomforta sajūtām injekcijas vietā – nemiers, galvas purināšana, zemes kārpīšana un īslaicīgi samazināta barības uzņemšana. Liellopiem, kuri saņēma pieckārtīgu līdz seškārtīgu devu, tika novērota viegla miokarda deģenerācija.

Jauncūkām ar ķermeņa svaru aptuveni 10 kg pēc trīskārtīgas vai pieckārtīgas devas ievadīšanas tika novēroti īslaicīgi simptomi, kas saistīti ar diskomforta sajūtām injekcijas vietā – pārmērīga kviekšana un nemiers. Tika novērots arī klibums, ja injekcija bija veikta pakaļkājas muskulatūrā.

Jēriem (aptuveni 6 nedēļas veciem) pēc trīskārtīgas vai pieckārtīgas devas ievadīšanas tika novēroti īslaicīgi simptomi, kas saistīti ar diskomforta sajūtām injekcijas vietā – kāpšanās atpakaļ, galvas purināšana, injekcijas vietas berzēšana, nogulšanās un celšanās augšā, blēšana.

Būtiska nesaderība:
Tā kā nav veikti saderības pētījumi, nelietot šīs veterinārās zāles maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

7. Blakusparādības

Liellopiem:

Ļoti bieži (>1 dzīvniekam/10 ārstējamiem dzīvniekiem):
Pietūkums injekcijas vietā[1], fibroze injekcijas vietā[1], asinsizplūdums injekcijas vietā[1], tūska injekcijas vietā[1], reakcija injekcijas vietā[2], sāpes injekcijas vietā[3]

[1]Var saglabāties aptuveni 30 dienas pēc injekcijas.
[2]Sastrēguma asinsvados atgriezeniskas izmaiņas.
[3]Pārejošs.

Cūkām:

Ļoti bieži (>1 dzīvniekam/10 ārstējamiem dzīvniekiem):
Reakcija injekcijas vietā[1,2], fibroze injekcijas vietā[1], hemorāģija injekcijas vietā[1], tūska injekcijas vietā[1]

[1]Var saglabāties aptuveni 30 dienas pēc injekcijas.
[2]Sastrēguma asinsvados atgriezeniskas izmaiņas.

Aitām:

Ļoti bieži (>1 dzīvniekam/10 ārstējamiem dzīvniekiem):
Diskomforts[1]

[1]Pārejošs, izzūd dažu minūšu laikā: galvas purināšana, injekcijas vietas berzēšana, kāpšanās atpakaļ.

Ir svarīgi ziņot par blakusparādībām. Tas ļauj pastāvīgi uzraudzīt veterināro zāļu drošumu. Ja novērojat jebkuras blakusparādības, arī tās, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, vai domājat, ka zāles nav iedarbojušās, lūdzu, informējiet savu veterinārārstu. Jūs varat ziņot par jebkurām blakusparādībām arī tirdzniecības atļaujas turētājam, izmantojot kontaktinformāciju šīs instrukcijas beigās vai nacionālo ziņošanas sistēmu: {informācija par nacionālo ziņošanas sistēmu}.

8. Deva katrai dzīvnieku sugai, lietošanas veids un metode

Liellopiem:
Vienreizēja subkutāna injekcija devā 2,5 mg tulatromicīna/kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml šo veterināro zāļu/40 kg ķermeņa svara).

Liellopu ārstēšanai, kuru ķermeņa svars pārsniedz 300 kg, devu sadala tā, lai vienā injekcijas vietā ievadītu ne vairāk kā 7,5 ml.

Cūkām:
Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla muskulatūrā devā 2,5 mg tulatromicīna/kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml šo veterināro zāļu/40 kg ķermeņa svara).

Cūku ārstēšanai, kuru ķermeņa svars pārsniedz 80 kg, devu sadalīt tā, lai vienā injekcijas vietā ievadītu ne vairāk kā 2 ml.

Aitām:
Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla muskulatūrā devā 2,5 mg tulatromicīna/kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml šo veterināro zāļu/40 kg ķermeņa svara).

9. Ieteikumi pareizai lietošanai

Jebkuru respiratoro slimību gadījumā ir ieteicams ārstēt dzīvniekus slimības sākuma stadijās un novērtēt atbildes reakciju uz ārstēšanu 48 stundas pēc injekcijas. Ja respiratoro slimību klīniskie simptomi saglabājas, pastiprinās, vai recidivē, ārstēšana ir jāmaina, lietojot citas antibiotikas, un jāturpina līdz klīniskie simptomu izzūd.

Lai nodrošinātu pareizu zāļu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk. Vairākdevu flakoniem ieteicams lietot atvilkšanas adatu vai daudzdevu šļirci, lai novērstu pārmērīgu flakona aizbāžņa caurduršanu.

10. Ierobežojumu periods

Liellopiem (gaļai un blakusproduktiem): 22 dienas.

Cūkām (gaļai un blakusproduktiem): 13 dienas.

Aitām (gaļai un blakusproduktiem): 16 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai dzīvniekiem, kuru pienu izmanto cilvēku uzturā.
Nelietot grūsniem dzīvniekiem 2 mēnešus pirms gaidāmajām dzemdībām, ja šo dzīvnieku pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

11. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts marķējumā pēc Exp.
Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
Derīguma termiņš pēc pirmreizējas tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

12. Īpaši norādījumi atkritumu iznīcināšanai

Neizmest veterinārās zāles kanalizācijā vai kopā ar sadzīves atkritumiem.
Visu neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai izmantot nevajadzīgo veterināro zāļu nodošanas shēmas saskaņā ar nacionālajām prasībām un jebkurām valsts atkritumu savākšanas sistēmām, kas piemērojamas attiecīgajām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

Jautājiet savam veterinārārstam vai farmaceitam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm.

13. Veterināro zāļu klasifikācija

Recepšu veterinārās zāles.

14. Tirdzniecības atļaujas numuri un iepakojuma lielumi

EU/2/03/041/001-005

Iepakojuma lielumi:
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 20 ml tilpumu.
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 50 ml tilpumu.
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 100 ml tilpumu.
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 250 ml tilpumu.
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 500 ml tilpumu.

500 ml flakonu nedrīkst izmantot cūkām un aitām.

Ne visi iepakojuma lielumi var tikt izplatīti.

15. Datums, kad lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm veterinārajām zālēm ir pieejama Savienības zāļu datubāzē (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

16. Kontaktinformācija:

Tirdzniecības atļaujas turētājs un kontaktinformācija, lai ziņotu par iespējamām blakusparādībām:
Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Beļģija

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189
pharmvig-belux@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

Lietuva
Tel: +370 610 05088
zoetis.lithuania@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

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

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

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

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

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

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:
Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/n°
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
Spānija

17. Cita informācija

Tulatromicīns ir pussintētiska fermentācijas ceļā iegūta makrolīdu grupas antibakteriāla viela. No citām makrolīdu grupas antibiotikām tulatromicīns atšķiras ar to, ka tam piemīt ilgstoša iedarbība, daļēji tādēļ, ka tas satur trīs aminogrupas. Tādējādi tas tiek klasificēts triamilīdu ķīmiskajā apakšgrupā.

Makrolīdi ir bakteriostatiskas darbības antibiotikas, kas kavē neaizvietojamo olbaltumvielu sintēzi, selektīvi piesaistoties baktēriju ribosomu RNS. Tie darbojas stimulējot peptidil-tRNS atdalīšanos no ribosomas translokācijas procesa laikā.

Tulatromicīnam piemīt *in vitro* iedarbība pret *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* un *Mycoplasma bovis*, un *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica* patogēnām baktērijām, kuras visbiežāk izraisa attiecīgi govju un cūku respiratorās slimības. Dažiem *Histophilus somni* un *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolātiem ir konstatēts, ka nepieciešams palielināts minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) līmenis. Pierādīta *in vitro* aktivitāte pret *Dichelobacter nodosus (vir)*, patogēnajām baktērijām, kuras visbiežāk izraisa infekciozo pododermatītu (nagu puvi) aitām.

Tulatromicīnam piemīt arī *in vitro* aktivitāte pret *Moraxella bovis*, patogēnajām baktērijām, kuras visbiežāk izraisa infekciozo govju keratokonjunktivītu (GIK).

Klīnisko un laboratorijas standartu institūts (*Clinical and Laboratory Standards Institute,* CLSI) ir noteicis, ka tulatromicīna klīniskā iedarbīguma robežvērtības pret patogēniem *M. haemolytica, P. multocida* un *H. somni* no liellopu respiratorās sistēmas un pret *P. multocida* un *B. bronchiseptica* no cūku respiratorās sitēmas ir ≤16 mikrograms/ml jutīgajām un ≥64 mikrograms/ml rezistentajām baktērijām. Pret cūku respiratorās sistēmas izcelsmes *A. pleuropneumoniae* noteiktā klīniskā iedarbīguma robežvērtība jutīgajām baktērijām ir ≤64 mikrograms/ml. CLSI ir publicējis arī tulatromicīna klīniskā iedarbīguma robežvērtības, pamatojoties uz diska difūzijas metodi (CLSI dokuments VET08, 4. ed., 2018). Pret *H. parasuis* klīniskā iedarbīguma robežvērtības nav zināmas. Ne EUCAST, ne CLSI nav izstrādājušas standarta metodes antibakteriālo līdzekļu pārbaudei pret veterinārijā aktuālajām mikoplazmu sugām, un tāpēc nav noteikti skaidrojoši kritēriji.

Rezistence pret makrolīdiem var veidoties mutāciju rezultātā gēnos, kuri kodē ribosomu RNS (rRNS) vai dažas ribosomu olbaltumvielas; fermentatīvi modificējot (metilējot) 23S rRNS mērķa vietu, kas parasti izraisa krusteniskās rezistences veidošanos pret linkozamīdiem un B streptogramīniem (MLS_B rezistence); fermentu inaktivācijas rezultātā; vai makrolīdu izvadīšanas dēļ ar aktīvā sūkņa mehānisma palīdzību. MLS_B rezistence var būt konstitutīva vai inducēta. Rezistence var būt hromosomāla vai plazmīdu kodēta, un tā var būt pārnesama ar transpozoniem, plazmīdām – integrējošiem un konjugatīviem elementiem.Turklāt mikoplazmu genomisko plastiskumu pastiprina lielu hromosomu fragmentu horizontāla pārnešana.

Papildus antibakteriālām īpašībām, eksperimentālajos pētījumos tulatromicīns uzrāda imūnmodulējošu un pretiekaisuma iedarbību. Gan liellopu, gan cūku polimorfonukleārajās šūnās (PMN; neitrofili) tulatromicīns veicina apoptozi (programmētu šūnu bojāeju) un atbrīvošanos no šīm apoptozes skartajām šūnām ar makrofāgu palīdzību. Tas mazina iekaisumu veicinošos mediatorus leikotriēnu B4 un CXCL-8 un mudina pretiekaisuma lipīda lipoksīna A4 veidošanos.

Liellopiem tulatromicīna farmakokinētiskajam profilam pēc vienreizējas subkutānas ievadīšanas devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara devas bija raksturīga strauja un plaša absorbcija, kam sekoja augsta izplatīšanās un lēna izdalīšanās. Maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) bija aptuveni 0,5 mikrograms/ml, kas tika sasniegta aptuveni 30 minūšu laikā pēc ievadīšanas (T_{max}). Tulatromicīna koncentrācija plaušu homogenātā bija ievērojami augstāka nekā plazmā. Acīmredzama ir ievērojama tulatromicīna kumulācija neitrofilos un alveolu makrofāgos. Tomēr, *in vivo* tulatromicīna koncentrācija infekcijas vietā plaušās nav zināma. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas seko lēna tulatromicīna sistēmiskā līmeņa samazināšanās, eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) plazmā ir aptuveni 90 stundas. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija zema, aptuveni 40%. Pēc intravenozas

ievadīšanas izplatīšanās tilpums pie līdzsvara stāvokļa koncentracijas serumā (V_{SS}) bija 11 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas liellopiem bija aptuveni 90%.

Cūkām tulatromicīna farmakokinētiskajam profilam pēc vienreizējas intramuskulāras ievadīšanas devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara, arī bija raksturīga strauja un plaša absorbcija, kam sekoja augsta izplatīšanās un lēna izdalīšanās. Maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) bija aptuveni 0,6 mikrograms/ml, kas tika sasniegta aptuveni 30 minūšu laikā pēc ievadīšanas (T_{max}). Tulatromicīna koncentrācija plaušu homogenātā bija ievērojami augstāka nekā plazmā. Acīmredzama ir ievērojama tulatromicīna kumulācija neitrofilos un alveolu makrofāgos. Tomēr, *in vivo* tulatromicīna koncentrācija infekcijas vietā plaušās nav zināma. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas seko lēna tulatromicīna sistēmiskā a līmeņa samazināšanās, eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) plazmā ir aptuveni 91 stunda. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija zema, aptuveni 40%. Pēc intravenozas ievadīšanas izplatīšanās tilpums pie līdzsvara stāvokļa koncentracijas serumā (V_{SS}) bija 13,2 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc intramuskulāras ievadīšanas cūkām bija aptuveni 88%.
Aitām tulatromicīna farmakokinētiskajam profilam pēc vienreizējas intramuskulāras ievadīšanas devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) aptuveni 1,19 mikrograms/ml tika sasniegta aptuveni 15 minūšu laikā pēc ievadīšanas (T_{max}) un eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) plazmā bija aptuveni 69,7 stundas. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija aptuveni 60 – 75%. Pēc intravenozas ievadīšanas izplatīšanās tilpums pie līdzsvara stāvokļa koncentracijas serumā (V_{SS}) bija 31,7 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc intramuskulāras ievadīšanas aitām bija aptuveni 100%.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

1. Veterināro zāļu nosaukums

Draxxin 25 mg/ml šķīdums injekcijām cūkām

2. Sastāvs

Katrs ml satur:

Aktīvā viela:
Tulatromicīns 25 mg

Palīgviela:
Monotioglicerīns 5 mg

Dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums.

3. Mērķsugas

Cūkas.

4. Lietošanas indikācijas

Cūku respiratorās slimības (CRS) ārstēšanai un metafilaksei, kuru ierosina *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica.* Pirms šo zāļu lietošanas ir jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā. Šīs veterinārās zāles vajadzētu lietot tikai tādos gadījumos, ja slimības attīstība cūkām paredzama 2 – 3.

5. Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret makrolīdu grupas antibiotikām vai pret jebkuru no palīgvielām.

6. Īpaši brīdinājumi

Īpaši brīdinājumi:
Mērķa patogēnā(-os) ir pierādīta krusteniskā rezistence starp tulatromicīnu un citiem makrolīdiem. Šo veterināro zāļu lietošana rūpīgi jāizvērtē, ja jutības testos ir konstatēta rezistence pret tulatromicīnu, jo tā efektivitāte var samazināties. Nelietot vienlaicīgi ar antibakteriāliem līdzekļiem, kuriem ir līdzīgs darbības mehānisms, tādiem kā citi makrolīdi vai linkozamīdi.

Īpaši piesardzības pasākumi drošai lietošanai mērķsugām:
Šo zāļu lietošana jāpamato ar mērķa patogēna(-u) identifikāciju un jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšanu pamatot ar vietējiem epidemioloģisiem datiem un zināšanām par mērķa patogēnu jutību saimniecības līmenī vai vietējā/ reģionālā līmenī. Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi.
Ja jutības testu rezultāti liecina par šādas pieejas iespējamo efektivitāti, pirmās izvēles ārstēšanai izmantot antibiotikas ar mazāku antimikrobiālās rezistences veidošanās risku (zemāka AMEG kategorija).
Ja rodas pastiprinātas jutības reakcija, nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem:
Tulatromicīns ir kairinošs acīm. Ja notikusi nejauša saskare ar acīm, nekavējoties skalot acis ar tīru ūdeni.

Tulatromicīns, nokļūstot uz ādas, var izraisīt pastiprinātu jutību, kā rezultātā rodas ādas apsārtums (eritēma) un/vai dermatīts. Ja notikusi nejauša saskare ar ādu, nekavējoties mazgāt ādu ar ūdeni un ziepēm.

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

Ja notikusi nejauša pašinjicēšana, nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Ja pēc nejaušas saskares rodas aizdomas par pastiprinātas jutības reakciju (ko pamato simptomi, piem., nieze, apgrūtināta elpošana, nātrene, sejas pietūkums, slikta dūša, vemšana), jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Grūsnība un laktācija:
Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums grūsnības un laktācijas laikā. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas. Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta teratogēna, fetotoksiska vai maternotoksiska iedarbība.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:
Nav zināma.

Pārdozēšana:
Jauncūkām ar ķermeņa svaru aptuveni 10 kg tulatromicīns trīskārtīgā vai pieckārtīgā devā izraisīja īslaicīgus simptomus, kas saistīti ar diskomforta sajūtām injekcijas vietā – pārmērīga kviekšana un nemiers. Tika novērots arī klibums, ja injekcija bija veikta pakaļkājas muskulatūrā.

Būtiska nesaderība:
Tā kā nav veikti saderības pētījumi, nelietot šīs veterinārās zāles maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

7. Blakusparādības

Cūkas:

Ļoti bieži (>1 dzīvniekam/10 ārstējamiem dzīvniekiem):
Reakcija injekcijas vietā[1,2], fibroze injekcijas vietā[1], hemorāģija injekcijas vietā[1], tūska injekcijas vietā[1]

[1]Var saglabāties aptuveni 30 dienas pēc injekcijas.
[2] Sastrēguma asinsvados atgriezeniskas izmaiņas.

Ir svarīgi ziņot par blakusparādībām. Tas ļauj pastāvīgi uzraudzīt veterināro zāļu drošumu. Ja novērojat jebkuras blakusparādības, arī tās, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, vai domājat, ka zāles nav iedarbojušās, lūdzu, informējiet savu veterinārārstu. Jūs varat ziņot par jebkurām blakusparādībām arī tirdzniecības atļaujas turētājam, izmantojot kontaktinformāciju šīs instrukcijas beigās vai nacionālo ziņošanas sistēmu: {informācija par nacionālo ziņošanas sistēmu}.

8. Deva katrai dzīvnieku sugai, lietošanas veids un metode

Vienreizēja intramuskulāra injekcija kakla muskulatūrā devā 2,5 mg tulatromicīna/kg ķermeņa svara (atbilst 1 ml šo veterināro zāļu/10 kg ķermeņa svara).
Cūku ārstēšanai, kuru ķermeņa svars pārsniedz 40 kg, devu sadala tā, lai vienā injekcijas vietā ievadītu ne vairāk kā 4 ml.

9. Ieteikumi pareizai lietošanai

Jebkuru respiratoru slimību gadījumā ir ieteicams ārstēt dzīvniekus slimības sākuma stadijās un novērtēt atbildes reakciju uz ārstēšanu 48 stundas pēc injekcijas. Ja respiratoro slimību klīniskie simptomi saglabājas, pastiprinās vai recidivē, ārstēšana ir jāmaina, lietojot citas antibiotikas, un jāturpina līdz klīniskie simptomi izzūd.

Lai nodrošinātu pareizu zāļu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk . Vairākdevu flakoniem ieteicams lietot atvilkšanas adatu vai daudzdevu šļirci, lai novērstu pārmērīgu flakona aizbāžņa caurduršanu.

10. Ierobežojumu periods

Gaļai un blakusproduktiem: 13 dienas.

11. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts marķējumā pēc Exp.
Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Derīguma termiņš pēc pirmreizējas tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

12. Īpaši norādījumi atkritumu iznīcināšanai

Neizmest veterinārās zāles kanalizācijā vai kopā ar sadzīves atkritumiem.
Visu neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai izmantot nevajadzīgo veterināro zāļu nodošanas shēmas saskaņā ar nacionālajām prasībām un jebkurām valsts atkritumu savākšanas sistēmām, kas piemērojamas attiecīgajām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

Jautājiet savam veterinārārstam vai farmaceitam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm.

13. Veterināro zāļu klasifikācija

Recepšu veterinārās zāles.

14. Tirdzniecības atļaujas numuri un iepakojuma lielumi

EU/2/03/041/006-008

Iepakojuma lielumi:

Kartona kaste ar vienu flakonu ar 50 ml tilpumu.
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 100 ml tilpumu.
Kartona kaste ar vienu flakonu ar 250 ml tilpumu.

Ne visi iepakojuma lielumi var tikt izplatīti.

15. Datums, kad lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm veterinārajām zālēm ir pieejama Savienības zāļu datubāzē (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

16. Kontaktinformācija:

Tirdzniecības atļaujas turētājs un kontaktinformācija, lai ziņotu par iespējamām blakusparādībām:
Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Beļģija

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189
pharmvig-belux@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
infogr@zoetis.com

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

Lietuva
Tel: +370 610 05088
zoetis.lithuania@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

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
infogr@zoetis.com

Latvija
Tel: +370 610 05088
zoetis.latvia@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

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:
Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/n°
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
Spānija

17. Cita informācija

Tulatromicīns ir fermentācijas ceļā iegūta pussintētiska makrolīdu grupas antibakteriāla viela. Tas atšķiras no daudziem citiem makrolīdiem ar to, ka tam piemīt ilgstoša iedarbība, daļēji tādēļ, ka tas satur trīs aminogrupas. Tādējādi tas tiek klasificēts triamilīdu ķīmiskajā apakšgrupā.

Makrolīdi ir bakteriostatiskas darbības antibiotikas, kas kavē neaizvietojamo olbaltumvielu sintēzi, selektīvi piesaistoties baktēriju ribosomu RNS. Tie darbojas stimulējot peptidil-tRNS atdalīšanos no ribosomas translokācijas procesā laikā.

Tulatromicīnam piemīt *in vitro* iedarbība pret *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* un *Bordetella bronchiseptica* patogēnām baktērijām, kuras visbiežāk izraisa cūku respiratorās slimības. Dažiem *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolātiem ir ticis konstatēts palielināts minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) līmenis.

Klīnisko un laboratorijas standartu institūts (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) ir noteicis, ka tulatromicīna klīniskā iedarbīguma robežvērtības pret patogēniem *P. multocida* un *B. bronchiseptica* no cūku respiratortās sistēmas ir ≤16 mikrograms/ml uzņēmīgajām un

≥64 mikrograms/ml rezistentajām baktērijām. Pret cūku respiratorās sistēmas izcelsmes *A. pleuropneumoniae* noteiktā klīniskā iedarbīguma robežvērtība jutīgājām baktērijām ir ≤64 mikrograms/ml. CLSI ir publicējis arī tulatromicīna klīniskā iedarbīguma robežvērtības, pamatojoties uz diska difūzijas metodi (CLSI dokuments VET08, 4. ed., 2018). Pret *H. parasuis* klīniskā iedarbīguma robežvērtības nav zināmas. Ne EUCAST, ne CLSI nav izstrādājušas standarta metodes antibakteriālo līdzekļu pārbaudei pret veterinārijā aktuālajām mikoplazmu sugām, un tāpēc nav noteikti skaidrojoši kritēriji.

Rezistence pret makrolīdiem var veidoties mutāciju rezultātā gēnos, kuri kodē ribosomu RNS (rRNS) vai dažas ribosomu olbaltumvielas; fermentatīvi modificējot (metilējot) 23S rRNS mērķa vietu, kas parasti izraisa krusteniskās rezistences veidošanos pret linkozamīdiem un B streptogramīniem (MLS_B rezistence); fermentu inaktivācijas rezultātā; vai makrolīdu izvadīšanas dēļ ar aktīvā sūkņa mehānisma palīdzību. MLS_B rezistence var būt konstitutīva vai inducēta. Rezistence var būt hromosomāla vai plazmīdu kodēta, un tā var būt pārnesama ar transpozoniem, plazmīdām – integrējošiem un konjugatīviem elementiem. Turklāt mikoplazmu genomisko plastiskumu pastiprina lielu hromosomu fragmentu horizontāla pārnešana.

Papildus savām antibakteriālām īpašībām, eksperimentālajos pētījumos tulatromicīns uzrāda imūnmodulējošu un pretiekaisuma iedarbību. Cūku polimorfonukleārajās šūnās (PMN; neitrofili) tulatromicīns veicina apoptozi (programmētu šūnu bojāeju) un atbrīvošanos no šīm apoptozes skartajām šūnām ar makrofāgu palīdzību. Tas mazina iekaisumu veicinošo mediatoru leikotriēnu B4 un CXCL-8 un mudina pretiekaisuma lipīda lipoksīna A4 veidošanos.

Cūkām tulatromicīna farmakokinētiskajam profilam pēc vienreizējas intramuskulāras ievadīšanas devā 2,5 mg/kg ķermeņa svara, arī bija raksturīga strauja un plaša absorbcija, kam sekoja augsta izplatīšanās un lēna izdalīšanās. Maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) bija aptuveni 0,6 mikrograms/ml, kas tika sasniegta aptuveni 30 minūšu laikā pēc ievadīšanas (T_{max}). Tulatromicīna koncentrācija plaušu homogenātā bija ievērojami augstāka nekā plazmā. Acīmredzama ir ievērojama tulatromicīna kumulācija neitrofilos un alveolu makrofāgos. Tomēr, *in vivo* tulatromicīna koncentrācija infekcijas vietā plaušās nav zināma. Pēc maksimālās koncentrācijas sasniegšanas seko lēna tulatromicīna sistēmiskā līmeņa samazināšanās, eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) plazmā ir aptuveni 91 stunda. Piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām bija zema, aptuveni 40%. Pēc intravenozas ievadīšanas izplatīšanās tilpums pie līdzsvara stāvokļa koncentracijas serumā (V_{ss}) bija 13,2 l/kg. Tulatromicīna biopieejamība pēc intramuskulāras ievadīšanas cūkām bija aptuveni 88%.