LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

ZUPREVO 40 mg/ml injektioneste, liuos sialle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttava aine:
1 ml sisältää:
Tildipirosiini 40 mg

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus
Sitruunahappomonohydraatti
Propyleeniglykoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Kirkas kellertävä liuos.

3. KLIINISET TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlaji(t)

Sika.

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Sian hengitystieinfektioiden (SRD, swine respiratory disease) hoito ja metafylaksia silloin, kun aiheuttajana on *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Glaesserella parasuis tai Pasteurella multocida*,-*bakteeri*.

Taudin esiintyminen eläinryhmässä on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille.
Ei saa annostella suonensisäisesti.
Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden makrolidien tai linkosamidien kanssa (ks. kohta 3.8).

3.4 Erityisvaroitukset

Vastuullisen käytön periaatteen mukaisesti eläinlääkettä tulee käyttää metafylaksiaan ainoastaan kohdepatogeenien aiheuttamissa vaikeissa sian hengitystieinfektioiden taudinpurkaustilanteissa. Metafylaksia tarkoittaa, että kliinisesti terveille eläimille, jotka ovat lähikontaktissa sairastuneiden eläinten kanssa, annostellaan eläinlääkettä samaan aikaan kuin sairastuneille, jotta voidaan pienentää kliinisten oireiden kehittymisriskiä.

Eläinlääkkeen teho metafylaksiassa on osoitettu lumelääkekontrolloidussa monikeskuskenttätutkimuksessa, jossa kliininen taudinpurkaus oli varmistettu (toisin sanoen vähintään 30 %:ssa karsinoista, jotka jakoivat saman ilmatilan, voitiin havaita sian hengitystieinfektion kliinisiä oireita: vähintään 10 %:lla eläimistä karsinaa kohti yhden vuorokauden sisällä tai 20 %:lla 2 vuorokauden sisällä tai 30 %:lla 3 vuorokauden sisällä). Kun valmistetta käytettiin metafylaksiaan,

noin 86 %:lla terveistä eläimistä ei havaittu taudin kliinisiä oireita (verrattuna noin 65 %:iin eläimistä hoitamattomassa verrokkiryhmässä).

Ristiresistenssiä muiden makrolidien kanssa esiintyy.

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:

Valmisteen käytön tulee perustua kohdepatogeenien tunnistamiseen ja herkkyysmääritykseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologiseen tietoon ja tietoon kohdepatogeenien herkkyydestä tilatasolla tai paikallisella/alueellisella tasolla.
Valmisteen käytössä on noudatettava mikrobilääkkeitä koskevia virallisia, kansallisia ja alueellisia suosituksia.

Injektion saa antaa vain lihakseen. Oikean injektiokohdan sekä asianmukaisen neulan koon ja pituuden käyttöön (määritetään eläimen koon ja painon mukaan) tulee kiinnittää erityistä huomiota hyvän eläinlääkintätavan mukaisesti.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä tildiprosiinille, tulee välttää kosketusta eläinlääkkeen kanssa.

Huolellisuutta tulee noudattaa vahinkoinjektion välttämiseksi, koska toksikologiset tutkimukset koe-eläimillä osoittivat, että tildipirosiinilla on lihaksensisäisen annon jälkeen kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, äänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Älä käytä automaattiruiskua, jossa ei ole lisäsuojajärjestelmää.

Tildipirosiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle. Jos lääkettä joutuu vahingossa iholle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, huuhtele silmät välittömästi puhtaalla vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Sika

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Välitön kipu injisoitaessa, Injektiokohdan turvotus[1], Injektiokohdan reaktio[2]
Harvinainen (1–10 eläintä 10 000 hoidetusta eläimestä):	Anafylaksia[3]
Hyvin harvinainen (< 1 eläin 10 000 hoidetusta eläimestä, yksittäiset ilmoitukset mukaan luettuina):	Letargia[4]

[1] voi esiintyä jopa 6 vuorokautta hoidon jälkeen
[2] patomorfologisia, häviävät täysin 21 vuorokauden kuluessa
[3] voi johtaa kuolemaan
[4] on havaittu porsailla ja on ohimenevää

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

3.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Eläinlääkkeen turvallisuutta tiineyden tai laktaation aikana ei ole selvitetty.
Laboratoriotutkimuksissa ei ole löydetty näyttöä haitallisista vaikutuksista sikiönkehitykseen tai lisääntymiskykyyn.
Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin hyöty-riskiarvion perusteella.

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset

Valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten mikrobilääkkeiden kanssa, joiden vaikutusmekanismi on samanlainen, kuten muut makrolidit tai linkosamidit. Katso myös kohdat 3.3 ja 3.4.

3.9 Antoreitit ja annostus

Lihaksensisäisesti.

Annostele 4 mg/kg tildipirosiinia (1 ml/10 kg) kertainjektiona.

Yhteen kohtaan injisoitavan annoksen tilavuus ei saa ylittää 5 ml.

Suositeltu injektiokohta sijaitsee aivan korvan takana, korvantauksen korkeimmassa kohdassa, jossa iho muuttuu karvattomasta karvaiseksi.
Injektio annetaan vaakasuoraan ja 90° kulmassa kehon pituusakseliin nähden.

Suositeltu neulan koko ja halkaisija tuotantovaiheittain

	Neulan pituus (cm)	Neulan halkaisija (mm)
Porsaat, vastasyntyneet	1.0	1.2
Porsaat, 3–4 viikon ikäiset	1.5–2.0	1.4
Välikasvatus	2.0–2.5	1.5
Välikasvatus/lihasiat	3.5	1.6
Lihasiat/emakot/karjut	4.0	2.0

Injektiopullon kumitulppa voidaan turvallisesti lävistää 20 kertaa. Muutoin on suositeltavaa käyttää moniannosruiskua.

Oikean annostuksen varmistamiseksi ja liian pienen annoksen välttämiseksi, eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti.

Eläimet suositellaan hoitamaan taudin varhaisvaiheessa. Hoitovaste tulee arvioida 48 tuntia injektion antamisen jälkeen. Jos hengitystieinfektion kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, lääkitys pitää vaihtaa toiseen antibioottiin ja sitä tulee jatkaa, kunnes kliiniset oireet ovat hävinneet.

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

Tildipirosiinia annosteltiin lihaksensisäisesti porsaille (kolme kertaa neljän päivän välein) annostasolla 8, 12 ja 20 mg painokiloa (BW) kohden (2,3 ja 5 kertainen annos verrattuna suositusannokseen). Ohimenevää ja lievää alakuloista käyttäytymistä todettiin yhdellä porsaalla 8 ja 12 mg/kg annostason ryhmissä ja kahdella porsaalla 20 mg/kg ryhmässä ensimmäisen tai toisen injektion jälkeen. Takajalkojen lihasvärinää todettiin ensimmäisen hoitokerran yhteydessä yhdellä porsaalla 12 ja 20 mg/kg ryhmissä. Ryhmässä, joka sai 20 mg/kg tildipirosiinia, todettiin yhdellä kahdeksasta porsaasta yleistä lihasvärinää ja eläin ei pystynyt seisomaan ensimmäisen hoitokerran jälkeen. Samalla eläimellä oli vaikeuksia seistä myös kolmannella hoitokerralla. Toinen porsas sai shokkioireita ensimmäisen antokerran jälkeen ja se lopetettiin eläinsuojelullisista syistä. Kuolleisuutta on todettu 25 mg/kg tai sitä korkeammalla annostasolla.

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

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Teurastus: 9 vrk

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi: QJ01FA96.

4.2 Farmakodynamiikka

Tildipirosiini on 16-atominen puolisynteettinen makrolidiantibiootti. Makrosyklisen laktoni renkaan kolme amiiniryhmää antavat molekyylille emäksisen luonteen. Valmisteella on pitkä vaikutusaika, mutta tarkkaa kliinisen tehon kestoa ei kertainjektion jälkeen kuitenkaan tiedetä.

Makrolidit ovat bakteriostaattisesti vaikuttavia antibiootteja, mutta tiettyihin patogeeneihin niillä voi olla bakterisidinen vaikutus. Ne estävät proteiinien biosynteesiä sitoutumalla selektiivisesti bakteerien ribosomiseen RNA:han ja estävät peptidiketjun rakentumista. Vaikutus on yleensä ajasta riippuvainen.

Tildipirosiinin antimikrobinen vaikutus kattaa seuraavat bakteerit:
Actinobacillus pleuropneumoniae, *Bordetella bronchiseptica*, *Glaesserella parasuis* ja *Pasteurella multocida*, jotka ovat tavallisimmat sian hengitysteiden infektioita (SRD) aiheuttavat bakteerit. Tildipirosiinin vaikutus *in vitro* on bakteriostaattinen *B. bronchiseptica ja Pasteurella multocida* -bakteereita vastaan ja on bakteriosidinen *A. pleuropneumoniae* ja *G. parasuis* -bakteereita vastaan. MIC-arvot (pienin kasvua estävä pitoisuus) kohdepatogeeneille (villikantajakauma) on esitetty alla olevassa taulukossa.

Bakteeri	**Vaihtelu-väli (µg/ml)**	**MIC_{50} (µg/ml)**	**MIC_{90} (µg/ml)**
Actinobacillus pleuropneumoniae (n=50)	2–16	2	4
Bordetella bronchiseptica (n=50)	0.5–8	2	2
Pasteurella multocida (n=50)	0.125–2	0.5	1
Glaesserella parasuis (n=50)	0.032–4	1	2

Seuraavat alustavat tildipirosiinin raja-arvot on määritetty sian hengitystieinfektiolle (CLSI Guideline VET02 A3 mukaan):

Lajit	Herkkyy skiekon pitoisuus	Alueen halkaisija (mm)			MIC raja-arvo (µg/ml)		
		S	I	R	S	I	R
A. pleuropleumoniae	60 µg	–	–	–	16	–	–
P. multocida		≥ 19	–	–	4	–	–
B. bronchiseptica		≥ 18	–	–	8	–	–

S: herkkä, I: kohtalaisen herkkä, R: resistentti

Makrolidiresistenssi voi kehittyä kolmen mekanismin avulla: (1) ribosomissa olevan kohderakenteen muutos (metylaatio), jota kutsutaan usein MLS_B resistenssiksi, koska se kattaa makrolidit, linkosamidit ja B-ryhmän streptogramiinit, (2) aktiivinen takaisinvirtauspumppu (3) inaktivoivien entsyymien tuotanto. On odotettavissa, että tildipirosiinin ja muiden makrolidien, linkosamidien tai streptogramiinien välillä esiintyy ristiresistenssiä.

Tutkimusaineisto kerättiin zoonoottisista ja kommensaalibakteereista. *Salmonellla* MIC-arvot olivat välillä 4–16 µg/ml ja kaikki tutkitut kannat olivat ns. villikantoja. *E. coli, Campylobacter* ja *Enterococcus* -kannoilla MIC-arvot olivat välillä 1– >64 µg/ml ja joukossa oli sekä villikantoja että ei-villikantoja.

4.3 Farmakokinetiikka

Kerta-annoksena lihaksensisäisesti sioille annettu (4 mg/kg) tildipirosiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (0,9 µg/ml) saavutettiin 23 minuutissa (T_{max}). Makrolideille on ominaista hyvä jakautuminen kudoksiin.
Kertyminen hengitystietulehdusalueelle on osoitettu korkeina ja pitkäkestoisina tildipirosiinipitoisuuksina keuhkoissa ja keuhkoputkien nesteessä (kerätty post mortem), jotka ylittävät selvästi veriplasman pitoisuudet. Keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika on 4.4 päivää. Tildipirosiinin sitoutumisaste sian plasmaproteiineihin *in vitro* on noin 30 %. Tildipirosiinin sioissa oletettu metabolia etenee pelkistymisestä ja sulfaattikonjugaatiosta hydraation (tai renkaan avautumisen) kautta demetylaatiolla, dihydroksylaatiolla ja S-kysteiini- ja S-glutationikonjugaatiolla. Sioille 14 päivän aikana annetun kokonaisannoksen keskimääräinen kokonaiseritys oli noin 17 % virtsaan ja 57 % ulosteisiin.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

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

5.2 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kestoaika: 2 vuotta.
Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kestoaika: 28 vuorokautta.

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Älä säilytä yli 25 °C.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Meripihkanvärinen tyypin I lasinen injektiopullo, jossa klooributyylikumitulppa ja alumiinikorkki.
Pahvikotelo, jossa yksi 20 ml:n, 50 ml:n, 100 ml:n tai 250 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

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

6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Intervet International B.V.

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/11/124/001–004

8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 6.5.2011

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

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

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

ZUPREVO 180 mg/ml injektioneste, liuos naudalle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttava aine:
1 ml sisältää:
Tildipirosiini 180 mg

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus
Sitruunahappomonohydraatti
Propyleeniglykoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Kirkas kellertävä liuos.

3. KLIINISET TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlaji(t)

Nauta

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Naudan hengitystieinfektioiden (BRD, bovine respiratory disease) hoito ja ehkäisy silloin, kun aiheuttajana on *Histophilus somni, Mannheimia haemolytica,* ja *Pasteurella multocida* -bakteeri.

Taudin esiintyminen eläinryhmässä tulee varmistaa ennen valmisteen käyttöä.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille.
Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden makrolidien tai linkosamidien kanssa (ks. kohta 3.8).

3.4 Erityisvaroitukset

Ristiresistenssiä muiden makrolidien kanssa esiintyy.

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

<u>Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:</u>

Valmisteen käytön tulee perustua kohdepatogeenien tunnistamiseen ja herkkyysmääritykseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologiseen tietoon ja tietoon kohdepatogeenien herkkyydestä tilatasolla tai paikallisella/alueellisella tasolla.

Valmisteen käytössä on noudatettava mikrobilääkkeitä koskevia virallisia, kansallisia ja alueellisia suosituksia.

<u>Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:</u>

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä tildiprosiinille, tulee välttää kosketusta eläinlääkkeen kanssa.

Tildipirosiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle. Jos lääkettä joutuu vahingossa iholle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, huuhtele silmät välittömästi puhtaalla vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Huolellisuutta tulee noudattaa vahinkoinjektion välttämiseksi, koska toksikologiset tutkimukset koe-eläimillä osoittivat, että tildipirosiinilla on lihaksensisäisen annon jälkeen kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Älä käytä automaattiruiskua, jossa ei ole lisäsuojajärjestelmää.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Nauta:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Välitön kipu injisoitaessa, Injektiokohdan turvotus[1], Injektiokohdan kipu[2], Injektiokohdan reaktio[3]
Hyvin harvinainen (< 1 eläin 10 000 hoidetusta eläimestä, yksittäiset ilmoitukset mukaan luettuina):	Anafylaksia[4]

[1] voi kestää 21 vuorokautta hoidon jälkeen
[2] voi kestää vuorokauden hoidon jälkeen
[3] patomorfologisia, häviävät suurilta osin 35 vuorokauden kuluessa
[4] voi johtaa kuolemaan

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

3.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Eläinlääkkeen turvallisuutta tiineyden tai laktaation aikana ei ole selvitetty. Laboratoriotutkimuksissa ei ole löydetty näyttöä haitallisista vaikutuksista sikiönkehitykseen tai lisääntymiskykyyn. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin hyöty-riskiarvion perusteella.

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset

Valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten mikrobilääkkeiden kanssa, joiden vaikutusmekanismi on samanlainen, kuten muut makrolidit tai linkosamidit. Katso myös kohdat 3.3 ja 3.4.

3.9 Antoreitit ja annostus

Nahanalainen injektio.

Annostele 4 mg/kg tildipirosiinia (1 ml/45 kg) kertainjektiona. Yhteen kohtaan injisoitavan annoksen tilavuus ei saa ylittää 10 ml eli yli 450 kg painaville naudoille annos on jaettava eri kohtiin.

Injektiopullon kumitulppa voidaan turvallisesti lävistää 20 kertaa. Muutoin on suositeltavaa käyttää moniannosruiskua.

Oikean annostuksen varmistamiseksi ja liian pienen annoksen välttämiseksi, eläimen paino onmääritettävä mahdollisimman tarkasti.

Eläimet suositellaan hoitamaan taudin varhaisvaiheessa. Hoitovaste tulee arvioida 2–3 vuorokautta injektion antamisen jälkeen. Jos hengitystieinfektion kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät, lääkitys pitää vaihtaa toiseen antibioottiin ja sitä tulee jatkaa, kunnes kliiniset oireet ovat hävinneet.

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

Valmiste oli hyvin siedetty nahanalaisesti yhtenä injektiona annettuna kymmenenkertaisella annoksella vasikoille (40 mg/kg) ja myös kun tildipirosiinia annosteltiin toistuvasti (3 injektiota 7 päivän välein) nahanalaisesti annostasolla 4, 12 ja 20 mg painokiloa kohden (1, 3 ja 5-kertainen annos). Osalla eläimistä todettiin ohimenevää kipua ja turvotusta injektiokohdassa.

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

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Teurastus: 47 vrk.
Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.
Ei saa käyttää tiineyden viimeisen kahden kuukauden aikana eläimille, joiden maitoa aiotaan käyttää elintarvikkeeksi..

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi: QJ01FA96.

4.2 Farmakodynamiikka

Tildipirosiini on 16-atominen puolisynteettinen makrolidiantibiootti. Makrosyklisen laktonirenkaan kolme amiiniryhmää antavat molekyylille emäksisen luonteen. Valmisteella on pitkä vaikutusaika, mutta tarkkaa kliinisen tehon kestoa kertainjektion jälkeen ei kuitenkaan tiedetä.

Makrolidit ovat bakteriostaattisesti vaikuttavia antibiootteja, mutta tiettyihin patogeeneihin niillä voi olla bakterisidinen vaikutus. Ne estävät proteiinien biosynteesiä sitoutumalla selektiivisesti bakteerien ribosomien RNA:han ja estävät peptidiketjun rakentumista. Vaikutus on yleensä ajasta riippuvainen. Tildipirosiinin antimikrobinen vaikutuskirjo kattaa seuraavat bakteerit:
Histophilus somni, Mannheimia haemolytica ja Pasteurella multocida, jotka ovat tavallisimmat naudan hengitysteiden infektioita (BRD) aiheuttavat bakteerit. Tildipirosiinin vaikutus *in vitro* on bakteriosidinen *H. somni ja M. haemolytica* -bakteereita vastaan ja on bakteriostaattinen *P.multocida* -bakteereita vastaan. MIC-arvot (pienin kasvua estävä pitoisuus) kohdepatogeeneille (villikantajakauma) on esitetty alla olevassa taulukossa.

Bakteeri	Vaihtelu-väli (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
Mannheimia haemolytica (n=50)	0.125–>64	0.5	1
Pasteurella multocida (n=50)	0.125–2	0.5	0,5
Histophilus somni (n=50)	0.5–4	2	4

Seuraavat alustavat tildipirosiinin raja-arvot on määritetty naudan hengitystieinfektiolle (CLSI Guideline VET02 A3 mukaan):

Lajit	Herkkyyskiekon pitoisuus	Alueen halkaisija (mm)			MIC raja-arvo (µg/ml)		
		S	I	R	S	I	R
Naudan hengitystieinfektio							
M. haemolytica	60 µg	≥ 20	17–19	≤ 16	4	8	16
P. multocida		≥ 21	18–20	≤ 17	8	16	32
H. somni		≥ 17	14–16	≤ 13	8	16	32

S: herkkä, I: kohtalaisen herkkä, R: resistentti

Makrolidiresistenssi voi kehittyä kolmen mekanismin avulla: (1) ribosomissa olevan kohderakenteen muutos (metylaatio), jota kutsutaan usein MLS_B resistenssiksi, koska se kattaa makrolidit, linkosamidit ja B-ryhmän streptogramiinit, (2) aktiivinen takaisinvirtauspumppu (3) inaktivoivien entsyymien tuotanto. On odotettavissa, että tildipirosiinin ja muiden makrolidien, linkosamidien tai streptogramiinien välillä esiintyy ristiresistenssiä.
Tutkimusaineisto kerättiin zoonoottisista ja kommensaalibakteerista. *Salmonella*-bakteerien MIC-arvot olivat 4–16 µg/ml välillä ja kaikki tutkitut kannat olivat ns. villikantoja. *E. coli, Campylobacter* ja *Enterococcus* -kannoilla MIC-arvot olivat välillä 1–64 µg/ml ja joukossa oli sekä villikantoja että ei-villikantoja.

4.3 Farmakokinetiikka

Kerta-annoksena nahanalaisesti naudoille annettu (4 mg/kg) tildipirosiini imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (0,7 µg/ml) saavutetaan 23 minuutissa (T_{max}) ja sillä on korkea absoluuttinen biologinen hyötyosuus (78,9 %).
Makrolideille on ominaista hyvä jakautuminen kudoksiin.
Kertyminen hengitystietulehdusalueelle on osoitettu korkeina ja pitkäkestoisina tildipirosiinipitoisuuksina keuhkoissa ja keuhkoputkien nesteessä, jotka ylittävät selvästi veriplasman pitoisuudet. Keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika on 9 päivää.
Tildipirosiinin sitoutumisaste naudan plasman ja keuhkoputkien nesteen proteiineihin *in vitro* on noin 30 %.
Tildipirosiinin naudoissa oletettu metabolia etenee dimetyyliaminosokerijäänteen irrottamisesta pelkistymiseen ja sulfaattikonjugaatiosta hydraation (tai renkaan avautumisen) kautta demetylaatioon, mono- tai dihydroksylaatiolla dehydraation kautta ja S-kysteiini- ja S-glutationikonjugaatioon.
Nauodoilla 14 päivän aikana annetun kokonaisannoksen keskimääräinen kokonaiseritys oli noin 24 % virtsaan ja 40 % ulosteisiin.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

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

5.2 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kestoaika: 2 vuotta.
Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kestoaika: 28 vuorokautta.

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Älä säilytä yli 25 °C.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Meripihkanvärinen tyypin I lasinen injektiopullo, jossa on klooributyylikumitulppa ja alumiinikorkki**.**
Pahvikotelo, jossa yksi 20 ml:n, 50 ml:n, 100 ml:n tai 250 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

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

6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Intervet International B.V.

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/11/124/005–008

8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 6.5.2011

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

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

LIITE II

MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Ei ole.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

Sika
Pahvikotelo

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

ZUPREVO 40 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

40 mg/ml tildipirosiinia

3. PAKKAUSKOKO

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Sika

5. KÄYTTÖAIHEET

6. ANTOREITIT

Lihakseen.

7. VAROAJAT

Varoaika:
Teurastus: 9 vrk

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}
Käytä avattu pakkaus 28 vuorokauden kuluessa.

9. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

Älä säilytä yli 25 °C.

10. MERKINTÄ “LUE PAKKAUSSELOSTE ENNEN KÄYTTÖÄ”

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vahinkoinjektio on vaarallinen. Älä käytä automaattiruiskua, jossa ei ole lisäsuojajärjestelmää.

11. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

12. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

13. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Intervet International B. V.

14. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/2/11/124/001 (20 ml)
EU/2/11/124/002 (50 ml)
EU/2/11/124/003 (100 ml)
EU/2/11/124/004 (250 ml)

15. ERÄNUMERO

Lot {numero}

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

Nauta
Pahvikotelo

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

ZUPREVO 180 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

180 mg/ml tildipirosiinia

3. PAKKAUSKOKO

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta

5. KÄYTTÖAIHEET

6. ANTOREITIT

Ihon alle.

7. VAROAJAT

Varoaika:
Teurastus: 47 vrk
Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.
Ei saa käyttää tiineyden viimeisen kahden kuukauden aikana eläimille, joiden maitoa aiotaan käyttää elintarvikkeeksi.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

Käytä avattu pakkaus 28 vuorokauden kuluessa.

9. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

Älä säilytä yli 25 °C.

10. MERKINTÄ “LUE PAKKAUSSELOSTE ENNEN KÄYTTÖÄ”

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vahinkoinjektio on vaarallinen. Älä käytä automaattiruiskua, jossa ei ole lisäsuojajärjestelmää.

11. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

12. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

13. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Intervet International B. V.

14. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/2/11/124/005 (20 ml)
EU/2/11/124/006 (50 ml)
EU/2/11/124/007 (100 ml)
EU/2/11/124/008 (250 ml)

15. ERÄNUMERO

Lot {numero}

PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

Sika
Injektiopullo (20 ml, 50 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

ZUPREVO 40 mg/ml injektioneste, liuos sialle

2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN LAADULLISET OMINAISUUDET

40 mg/ml tildipirosiinia

3. ERÄNUMERO

Lot {numero}

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

Käytä avattu pakkaus ..... mennessä.

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA

Sika
Injektiopullo (100 ml, 250 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

ZUPREVO 40 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

40 mg/ml tildipirosiinia

3. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Sika

4. ANTOREITIT

Lihakseen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. VAROAJAT

Varoaika:
Teurastus: 9 vrk.

6. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}
Käytä avattu pakkaus ……. mennessä.

7. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

Älä säilytä yli 25 °C.

8. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Intervet International B. V.

9. ERÄNUMERO

Lot {numero}

PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

Nauta
Injektiopullo (20 ml, 50 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

ZUPREVO 180 mg/ml injektioneste, liuos naudalle

2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN LAADULLISET OMINAISUUDET

180 mg/ml tildipirosiinia

3. ERÄNUMERO

Lot {numero}

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

Käytä avattu pakkaus ..... mennessä.

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA

Nauta
Injektiopullo (100 ml, 250 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

ZUPREVO 180 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

180 mg/ml tildipirosiinia

3. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta

4. ANTOREITIT

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. VAROAJAT

Varoaika:
Teurastus: 47 vrk
Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.
Ei saa käyttää tiineyden viimeisen kahden kuukauden aikana eläimille, joiden maitoa aiotaan käyttää elintarvikkeeksi.

6. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}
Käytä avattu pakkaus ……. mennessä.

7. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

Älä säilytä yli 25 °C.

8. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Intervet International B. V.

9. ERÄNUMERO

Lot {numero}

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

1. Eläinlääkkeen nimi

ZUPREVO 40 mg/ml injektioneste, liuos sialle

2. Koostumus

Vaikuttava aine:
1 ml sisältää:
Tildipirosiini 40 mg.

Kirkas, kellertävä liuos.

3. Kohde-eläinlaji(t)

Sika.

4. Käyttöaiheet

Sian hengitystieinfektioiden (SRD, swine respiratory disease) hoito ja metafylaksia silloin, kun aiheuttajana on *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Glaesserella parasuis tai Pasteurella multocida* -bakteeri.

Taudin esiintyminen eläinryhmässä on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

5. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille.
Ei saa annostella suonensisäisesti.
Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden makrolidien tai linkosamidien kanssa (ks. kohta ”Erityisvaroitukset”).

6. Erityisvaroitukset

Erityisvaroitukset:

Vastuullisen käytön periaatteen mukaisesti eläinlääkettä tulee käyttää metafylaksiaan ainoastaan kohdepatogeenien aiheuttamissa vaikeissa sian hengitystieinfektioiden taudinpurkaustilanteissa. Metafylaksia tarkoittaa, että kliinisesti terveille eläimille, jotka ovat lähikontaktissa sairastuneiden eläinten kanssa, annostellaan valmistetta samaan aikaan kuin sairastuneille, jotta voidaan pienentää kliinisten oireiden kehittymisriskiä.

Eläinlääkkeen teho metafylaksiassa on osoitettu lumelääkekontrolloidussa monikeskuskenttätutkimuksessa, jossa kliininen taudinpurkaus oli varmistettu (toisin sanoen vähintään 30 %:ssa karsinoista, jotka jakoivat saman ilmatilan, voitiin havaita sian hengitystieinfektion kliinisiä oireita: vähintään 10 %:lla eläimistä karsinaa kohti yhden vuorokauden sisällä tai 20 %:lla 2 vuorokauden sisällä tai 30 %:lla 3 vuorokauden sisällä). Kun valmistetta käytettiin metafylaksiaan, noin 86 %:lla terveistä eläimistä ei havaittu taudin kliinisiä oireita (verrattuna noin 65 %:iin eläimistä hoitamattomassa verrokkiryhmässä).
Ristiresistenssiä muiden makrolidien kanssa esiintyy.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:

Valmisteen käytön tulee perustua kohdepatogeenien tunnistamiseen ja herkkyysmääritykseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologiseen tietoon ja tietoon kohdepatogeenien herkkyydestä tilatasolla tai paikallisella/alueellisella tasolla.
Valmisteen käytössä on noudatettava mikrobilääkkeitä koskevia virallisia, kansallisia ja alueellisia suosituksia.

Injektion saa antaa vain lihakseen. Oikean injektiokohdan sekä asianmukaisen neulan koon ja pituuden käyttöön (määritetään eläimen koon ja painon mukaan) tulee kiinnittää erityistä huomiota hyvän eläinlääkintätavan mukaisesti.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä tildiprosiinille, tulee välttää kosketusta eläinlääkkeen kanssa.

Huolellisuutta tulee noudattaa vahinkoinjektion välttämiseksi, koska toksikologiset tutkimukset koe-eläimillä osoittivat, että tildipirosiinilla on lihaksensisäisen annon jälkeen vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistöön. Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Älä käytä automaattiruiskua, jossa ei ole lisäsuojajärjestelmää.

Tildipirosiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle. Jos lääkettä joutuu vahingossa iholle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, huuhtele silmät välittömästi puhtaalla vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Tiineys ja laktaatio:

Eläinlääkkeen turvallisuutta tiineyden tai laktaation aikana ei ole selvitetty.
Laboratoriotutkimuksissa ei ole löydetty näyttöä haitallisista vaikutuksista sikiönkehitykseen tai lisääntymyskykyyn. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin hyöty-riskiarvion perusteella.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten mikrobilääkkeiden kanssa, joiden vaikutusmekanismi on samanlainen, kuten muut makrolidit tai linkosamidit.

Yliannostus:

Tildipirosiinia annosteltiin lihaksensisäisesti porsaille (kolme kertaa neljän päivän välein) annostasolla 8, 12 ja 20 mg painokiloa kohden (2,3 ja 5 kertainen annos verrattuna suositusannokseen).
Ohimenevää ja lievää alakuloista käyttäytymistä todettiin yhdellä porsaalla 8 ja 12 mg/kg annostason ryhmissä ja kahdella porsaalla 20 mg/kg ryhmässä ensimmäisen tai toisen injektion jälkeen.
Takajalkojen lihasvärinää todettiin ensimmäisen hoitokerran yhteydessä yhdellä porsaalla 12 ja 20 mg/kg ryhmissä.
Ryhmässä, joka sai 20 mg/kg tildipirosiinia, todettiin yhdellä kahdeksasta porsaasta yleistä lihasvärinää ja eläin ei pystynyt seisomaan ensimmäisen hoitokerran jälkeen. Samalla eläimellä oli vaikeuksia seistä myös kolmannella hoitokerralla. Toinen porsas sai shokkioireita ensimmäisen antokerran jälkeen ja se lopetettiin eläinsuojelullisista syistä. Kuolleisuutta on todettu 25 mg/kg tai sitä korkeammalla annostasolla.

Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset ehdot:

Ei oleellinen.

Merkittävät yhteensopimattomuudet:

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

7. Haittatapahtumat

Sika

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Välitön kipu injisoitaessa, Injektiokohdan turvotus[1], Injektiokohdan reaktio[2]
Harvinainen (1–10 eläintä 10 000 hoidetusta eläimestä):	Anafylaksia[3]
Hyvin harvinainen (< 1 eläin 10 000 hoidetusta eläimestä, yksittäiset ilmoitukset mukaan luettuina):	Voimakas väsymys[4]

[1] voi esiintyä jopa 6 vuorokautta hoidon jälkeen
[2] patomorfologisia, häviävät täysin 21 vuorokauden kuluessa
[3] voi johtaa kuolemaan
[4] on havaittu porsailla ja on ohimenevää

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

8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain

Lihaksensisäisesti.

Annostele 4 mg/kg tildipirosiinia (1 ml/10 kg) kertainjektiona.

Eläimet suositellaan hoitamaan taudin varhaisvaiheessa. Hoitovaste tulee arvioida 48 tuntia injektion antamisen jälkeen. Jos hengitystieinfektion kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, lääkitys pitää vaihtaa toiseen antibioottiin ja sitä tulee jatkaa, kunnes kliiniset oireet ovat hävinneet.

9. Annostusohjeet

Injektion saa antaa vain lihakseen.
Oikean injektiokohdan sekä asianmukaisen neulan koon ja pituuden käyttöön (määritetään eläimen koon ja painon mukaan) tulee kiinnittää erityistä huomiota hyvän eläinlääkintätavan mukaisesti.

Suositeltu injektiokohta sijaitsee aivan korvan takana, korvantauksen korkeimmassa kohdassa, jossa iho muuttuu karvattomasta karvaiseksi.
Injektio annetaan vaakasuoraan ja 90° kulmassa kehon pituusakseliin nähden.

Suositeltu neulan koko ja halkaisija tuotantovaiheittain

	Neulan pituus (cm)	Neulan halkaisija (mm)
Porsaat, vastasyntyneet	1.0	1.2
Porsaat, 3–4 viikon ikäiset	1.5–2.0	1.4
Välikasvatus	2.0–2.5	1.5
Välikasvatus/lihasiat	3.5	1.6
Lihasiat/emakot/karjut	4.0	2.0

Yhteen kohtaan injisoitavan annoksen tilavuus ei saa ylittää 5 ml.

Injektiopullon kumitulppa voidaan turvallisesti lävistää 20 kertaa. Muutoin on suositeltavaa käyttää moniannosruiskua.

Oikean annostuksen varmistamiseksi ja liian pienen annoksen välttämiseksi, eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti.

10. Varoajat

Teurastus: 9 vrk

11. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.
Älä säilytä yli 25 °C
Älä käytä tätä eläinlääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu pahvikotelossa ja injektiopullossa merkinnän Exp. jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.
Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kestoaika: 28 vuorokautta.

12. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

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

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

13. Eläinlääkkeiden luokittelu

Reseptivalmiste.

14. Myyntilupien numerot ja pakkauskoot

EU/2/11/124/001–004

Pahvikotelo, jossa yksi 20 ml:n, 50 ml:n, 100 ml:n tai 250 ml:n injektiopullo.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

15. Päivämäärä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu

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

16. Yhteystiedot

Myyntiluvan haltija ja yhteystiedot epäillyistä haittatapahtumista ilmoittamista varten:
Intervet International B.V., Wim de Körverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, Alankomaat

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 370 94 01

Република България
Тел: + 359 28193749

Česká republika
Tel: + 420 233 010 242

Danmark
Tlf: + 45 44 82 42 00

Deutschland
Tel: + 49 (0)8945614100

Eesti
Tel: + 37052196111

Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 989 7452

España
Tel: + 34 923 19 03 45

France
Tél: + 33 (0)241228383

Hrvatska
Tel: + 385 1 6611339

Ireland
Tel: + 353 (0) 1 2970220

Ísland
Sími: + 354 535 7000

Italia
Tel: + 39 02 516861

Lietuva
Tel: + 37052196111

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: + 32 (0)2 370 94 01

Magyarország
Tel.: + 36 1 439 4597

Malta
Tel: + 39 02 516861

Nederland
Tel: + 32 (0)2 370 94 01

Norge
Tlf: + 47 55 54 37 35

Österreich
Tel: + 43 (1) 256 87 87

Polska
Tel.: + 48 22 18 32 200

Portugal
Tel: + 351 214 465 700

România
Tel: + 40 21 311 83 11

Slovenija
Tel: + 385 1 6611339

Slovenská republika
Tel: + 420 233 010 242

Suomi/Finland
Puh/Tel: + 358 10 2310 750

Κύπρος
Τηλ: + 30 210 989 7452

Latvija
Tel: + 37052196111

Sverige
Tel: + 46 (0)8 522 216 60

United Kingdom (Northern Ireland)
Tel: + 353 (0) 1 2970220

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:
Intervet International GmbH
Feldstrasse 1 a
85716 Unterschleissheim
Saksa

PAKKAUSSELOSTE

1. Eläinlääkkeen nimi

ZUPREVO 180 mg/ml injektioneste, liuos naudalle

2. Koostumus

Vaikuttava aine:
1 ml sisältää:
Tildipirosiini 180 mg

Kirkas, kellertävä liuos.

3. Kohde-eläinlaji(t)

Nauta.

4. Käyttöaiheet

Naudan hengitystieinfektioiden (BRD, swine respiratory disease) hoito ja ehkäisy silloin, kun aiheuttajana on *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* tai *Pasteurella multocida* -bakteeri. Taudin esiintyminen eläinryhmässä tulee varmistaa ennen valmisteen käyttöä.

5. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille.
Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden makrolidien tai linkosamidien kanssa (ks. kohta ”Erityisvaroitukset”).

6. Erityisvaroitukset

Erityisvaroitukset:

Ristiresistenssiä muiden makrolidien kanssa esiintyy.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:

Valmisteen käytön tulee perustua kohdepatogeenien tunnistamiseen ja herkkyysmääritykseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologiseen tietoon ja tietoon kohdepatogeenien herkkyydestä tilatasolla tai paikallisella/alueellisella tasolla. Valmisteen käytössä on noudatettava mikrobilääkkeitä koskevia virallisia, kansallisia ja alueellisia suosituksia.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä tildiprosiinille, tulee välttää kosketusta eläinlääkkeen kanssa.

Huolellisuutta tulee noudattaa vahinkoinjektion välttämiseksi, koska toksikologiset tutkimukset koe-eläimillä osoittivat, että tildipirosiinilla on lihaksensisäisen annon jälkeen vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistöön. Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Älä käytä automaattiruiskua, jossa ei ole lisäsuojajärjestelmää.
Tildipirosiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle. Jos lääkettä joutuu vahingossa iholle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, huuhtele silmät välittömästi puhtaalla vedellä.
Pese kädet käytön jälkeen.

Tiineys ja laktaatio:

Eläinlääkkeen turvallisuutta tiineyden tai laktaation aikana ei ole selvitetty. Laboratoriotutkimuksissa ei ole löydetty näyttöä haitallisista vaikutuksista sikiönkehitykseen tai lisääntymiskykyyn. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin hyöty-riskiarvion perusteella.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Tämän vuoksi valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten mikrobilääkkeiden kanssa, joiden vaikutusmekanismi on samanlainen, kuten muut makrolidit tai linkosamidit.

Yliannostus:

Kymmenkertainen annos samoin kuin valmisteen toistuva nahanalainen annostelu aiheuttivat vasikoille ohimenevää kipua ja turvotusta injektiokohdassa.

Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset ehdot:

Ei oleellinen.

Merkittävät yhteensopimattomuudet:

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

7. Haittatapahtumat

Nauta

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Välitön kipu injisoitaessa, Injektiokohdan turvotus[1], Injektiokohdan kipu[2], Injektiokohdan reaktio[3]
Hyvin harvinainen (< 1 eläin 10 000 hoidetusta eläimestä, yksittäiset ilmoitukset mukaan luettuina):	Anafylaksia[4]

[1] voi kestää 21 vuorokautta hoidon jälkeen
[2] voi kestää vuorokauden hoidon jälkeen
[3] patomorfologisia, häviävät suurilta osin 35 vuorokauden kuluessa
[4] voi johtaa kuolemaan

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

8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain

Nahanalainen injektio.
Annostele 4 mg/kg tildipirosiinia (1 ml/45 kg) kertainjektiona.
Eläimet suositellaan hoitamaan taudin varhaisvaiheessa. Hoitovaste tulee arvioida 2–3 vuorokautta injektion antamisen jälkeen. Jos hengitystieinfektion kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, lääkitys pitää vaihtaa toiseen antibioottiin ja sitä tulee jatkaa, kunnes kliiniset oireet ovat hävinneet.

9. Annostusohjeet

Yhteen kohtaan injisoitavan annoksen tilavuus ei saa ylittää 10 ml eli yli 450 kg painaville naudoille annos on jaettava eri kohtiin.
Injektiopullon kumitulppa voidaan turvallisesti lävistää 20 kertaa. Muutoin on suositeltavaa käyttää moniannosruiskua.
Oikean annostuksen varmistamiseksi ja liian pienen annoksen välttämiseksi, eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti.

10. Varoajat

Teurastus: 47 vrk
Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.
Ei saa käyttää tiineyden viimeisen kahden kuukauden aikana eläimille, joiden maitoa aiotaan käyttää elintarvikkeeksi.

11. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.
Älä säilytä yli 25 °C.
Älä käytä tätä eläinlääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu pahvikotelossa ja injektiopullossa merkinnän Exp. jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.
Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kestoaika: 28 vuorokautta.

12. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

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

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

13. Eläinlääkkeiden luokittelu

Reseptivalmiste.

14. Myyntilupien numerot ja pakkauskoot

EU/2/11/124/005–008

Pahvikotelo, jossa yksi 20 ml:n, 50 ml:n, 100 ml:n tai 250 ml:n injektiopullo.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

15. Päivämäärä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu

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

16. Yhteystiedot

Myyntiluvan haltija ja yhteystiedot epäillyistä haittatapahtumista ilmoittamista varten:
Intervet International B.V., Wim de Körverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, Alankomaat

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 370 94 01

Република България
Тел: + 359 28193749

Česká republika
Tel: + 420 233 010 242

Danmark
Tlf: + 45 44 82 42 00

Deutschland
Tel: + 49 (0)8945614100

Eesti
Tel: + 37052196111

Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 989 7452

España
Tel: + 34 923 19 03 45

France
Tél: + 33 (0)241228383

Hrvatska
Tel: + 385 1 6611339

Ireland
Tel: + 353 (0) 1 2970220

Ísland
Sími: + 354 535 7000

Italia
Tel: + 39 02 516861

Lietuva
Tel: + 37052196111

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: + 32 (0)2 370 94 01

Magyarország
Tel.: + 36 1 439 4597

Malta
Tel: + 39 02 516861

Nederland
Tel: + 32 (0)2 370 94 01

Norge
Tlf: + 47 55 54 37 35

Österreich
Tel: + 43 (1) 256 87 87

Polska
Tel.: + 48 22 18 32 200

Portugal
Tel: + 351 214 465 700

România
Tel: + 40 21 311 83 11

Slovenija
Tel: + 385 1 6611339

Slovenská republika
Tel: + 420 233 010 242

Suomi/Finland
Puh/Tel: + 358 10 2310 750

Κύπρος
Τηλ: + 30 210 989 7452

Latvija
Tel: + 37052196111

Sverige
Tel: + 46 (0)8 522 216 60

United Kingdom (Northern Ireland)
Tel: + 353 (0) 1 2970220

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:
Intervet International GmbH
Feldstrasse 1 a
85716 Unterschleissheim
Saksa