

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI DÝRALYFS

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgripi, svín og sauðfé

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur:

Virk innihaldsefni:

Túlatrómycín 100 mg

Hjálparefni:

Hjálparefni og önnur innihaldsefni	Magn innihaldsefna ef þær upplýsingar eru nauðsynlegar fyrir rétta lyfjagjöf dýrallyfsins
Eintíóglýceról	5 mg
Própýlenglýkól	
Sítrónusýra	
Saltsýra	
Natríumhýdroxíð	
Vatn fyrir stungulyf	

Tær litlaus eða gulleit lausn.

3. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

3.1 Markdýrategundir

Nautgripir, svín og sauðfé

3.2 Ábendingar fyrir notkun hjá markdýrategundum

Nautgripir

Til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í nautgripum (bovine respiratory disease) af völdum *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Staðfesta verður sjúkdómurinn í hópnum áður en lyfið er notað.

Meðferð við smitandi hornhimnu- og tárubólgu í nautgripum (infectious bovine keratoconjunctivitis) af völdum *Moraxella bovis*.

Svín

Ætlað til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í svínum (swine respiratory disease) af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Staðfesta verður sjúkdómurinn í hópnum áður en lyfið er notað. Ekki á að nota dýrallyfið nema búist sé við að grísirnir þrói með sér sjúkdómurinn innan 2-3 daga.

Sauðfé

Meðferð við fyrstu stigum fótrots (infectious pododermatitis) sem tengist meinvirkum stofnum *Dichelobacter nodosus* og þarfnast altækrar (systemic) meðferðar.

3.3 Frábendingar

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi gegn makrólíðasýklalyfjum eða einhverju hjálparefnum.

3.4 Sérstök varnaðarorð

Sýnt hefur verið fram á krossónæmi milli túlatrómycíns og annarra makrólíða hjá marksýklum. Íhuga skal vandlega notkun dýrallyfsins þegar næmispróf hafa sýnt ónæmi fyrir túlatrómycíninu vegna þess að verkun þess gæti minnkað. Notið ekki samtímis sýklalyfjum með svipaða verkun, svo sem öðrum makrólíðum eða linkósamíðum.

Sauðfé:

Aðrir þættir geta dregið úr virkni meðferðar með sýklalyfjum við fótroti, svo sem rakt umhverfi og ófullnægjandi búskaparhættir. Því á að beita meðferð við fótroti samhliða öðrum búskaparháttum vegna hjarðarinnar, svo sem að tryggja þurr umhverfi.

Ekki er talið viðeigandi að beita meðferð með sýklalyfjum við góðkynja fótroti. Túlatrómycín sýndi takmarkaða virkni hjá sauðfé með alvarleg klínísk einkenni eða langvinnt fótrot og á því aðeins að gefa lyfið á fyrstu stigum fótrots.

3.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur til öruggrar notkunar hjá markdýrategundunum:

Notkun lyfsins á að miðast við greiningu og niðurstöður næmisprófana á sjúkdómsvöldum sem meðferðin beinist að. Ef það er ekki mögulegt, á að byggja meðferð á faraldsfræðilegum upplýsingum og þekkingu á næmi sjúkdómsvalda sem meðferðin beinist að á viðkomandi býli eða svæði.

Notkun dýrallyfsins á að vera í samræmi við opinbera stefnu og stefnu sem gildir á hverjum stað um notkun sýklalyfja.

Nota skal sýklalyf með minni hættu á sýklalyfjaónæmi (lægrí AMEG flokkur) í fyrstu meðferð þegar næmispróf benda til líklegar verkunar þeirrar meðferðar.

Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal veita viðeigandi meðferð án tafar.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Túlatrómycín ertir augu. Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu skal skola augun tafarlaust upp úr hreinu vatni.

Túlatrómycín getur valdið ofnæmi ef það kemst í snertingu við húð sem veldur t.d. roða í húð og/ eða húðbólgu. Ef dýrallyfið berst á húð fyrir slysi skal þvo hana tafarlaust með sápu og vatni.

Þvoið hendur eftir notkun.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýrallyfinu fyrir slysi skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð eftir útsetningu fyrir slysi (sem kemur t.d. fram sem kláði, öndunarerfiðleikar, ofsakláði, þroti í andliti, ógleði, uppköst) skal veita viðeigandi meðferð. Leitið tafarlaust læknishjálpar og sýnið læknum fylgiseðilinn eða merkmiðann.

Sérstakar varúðarreglur til þess að vernda umhverfið:

Á ekki við.

3.6 Aukaverkanir

Nautgripir:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):	Þroti á stungustað ¹ , bandvefsmyndun á stungustað ¹ , blæðing á stungustað ¹ , bjúgur á stungustað ¹ , viðbrögð á stungustað ² , verkur á stungustað ³
---	---

¹ Getur verið til staðar í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu.

² Afturkræfar breytingar á vökvasókn.

³ Tímabundið.

Svín:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):	Viðbrögð á stungustað ^{1,2} , bandvefsmyndun á stungustað ¹ , blæðing á stungustað ¹ , bjúgur á stungustað ¹
---	---

¹ Getur verið til staðar í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu.

² Afturkræfar breytingar á vökvasókn.

Sauðfé:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):	Óþægindi ¹
---	-----------------------

¹ Tímabundið, gengur til baka innan nokkurra mínútna: dýrið hristir hausinn, nuddar sér á stungustað, gengur aftur á bak.

Mikilvægt er að tilkynna aukaverkanir. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með öryggi dýrallyfsins. Senda skal tilkynningar, helst gegnum dýralækni, til markaðsleyfishafans eða lyfjafyrirvalda. Sjá upplýsingar um viðeigandi tengiliði í fylgiseðlinum.

3.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf. Eingöngu má nota lyfið að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis. Rannsóknir á rottum og kaninum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmdir eða eiturvekanir á fóstur eða móður.

3.8 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar þekktar.

3.9 Íkomuleiðir og skammtar

Nautgripir:

Til notkunar undir húð.

Stök inndæling undir húð 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu/40 kg líkamsþyngdar). Við meðhöndlun nautgripa sem vega meira en 300 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 7,5 ml á sama stungustað.

Svín:

Til notkunar í vöðva.

Stök inndæling í vöðva 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu/40 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Við meðhöndlun svína sem vega meira en 80 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 2 ml á sama stungustað.

Fyrir sérhvern öndunarfærasjúkdóm er mælt með að meðhöndla dýrin í upphafi sjúkdómsins og meta svörunina við meðferðinni 48 klukkustundum eftir inndælingu. Ef klínísk einkenni öndunarfærasjúkdómsins eru enn til staðar eða versna eða afturför verður, á að breyta meðferð og nota annað sýklalyf og halda henni áfram þar til klínísk einkenni hverfa.

Sauðfé:

Til notkunar í vöðva.

Stök inndæling í vöðva 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýralýfinu/40 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Til að tryggja rétta skömmun skal líkamsþyngd ákveðin eins nákvæmlega og kostur er. Þegar stungið er á hettuglasíð oftast en einu sinni, er mælt með að nota sognál eða fjölskammta sprautu til að koma í veg fyrir óhóflega götun gúmmítappans.

3.10 Einkenni ofskömmunar (bráðameðferð og móteitur þar sem það á við)

Nautgripir sem fengu þre-, fimm- eða tísfaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í óróleika, höfuðhristingi, krafsi í jörðina og minnkaðri fæðurneyslu í stuttan tíma. Komið hefur fram væg hjartahrörnun hjá nautgripum sem fengu fimm- til sexfaldan ráðlagðan skammt.

Ungir grísir sem vógu ca. 10 kg og fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í hríní og óróleika. Einnig mátti taka eftir holti ef stungustaðurinn var á afturlöpp.

Lömb (u.þ.b. 6 vikna gömul), sem fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt, sýndu tímabundin einkenni sem voru talin tengjast óþægindum á stungustað, þ.m.t. að dýrin gengu aftur á bak, hristu hausinn, nudduðu sér á stungustað, lögðust og stóðu upp á víxl, og voru jarmandi.

3.11 Sérstakar takmarkanir á notkun eða sérstakar forsendur fyrir notkun, þ.m.t. takmarkanir á notkun dýralýfja gegn örverum og sníkjudýrum til þess að draga úr hættu á ónæmismyndun

Á ekki við.

3.12 Biðtími fyrir afurðanýtingu

Nautgripir (kjöt og innmatur): 22 dagar.

Svín (kjöt og innmatur): 13 dagar.

Sauðfé (kjöt og innmatur): 16 dagar.

Dýralýfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis. Dýralýfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

4. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

4.1 ATCvet kóði: QJ01FA94

4.2 Lyfhrif

Túlatrómycín er hálfamtengt makrólíðasýklalyf sem á uppruna sinn að rekja til gerjunar. Það er ólíkt mörgum öðrum makrólíðum að því leyti að það verkar mjög lengi, að hluta til vegna þriggja amínóhópa; þess vegna hefur efnafræðilegi undirflokkurinn fengið viðurnefnið tríamílíð.

Makrólíðar eru bakteríuhemjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast sértækt við sýkla-ríbósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídýl-tRNA frá ríbósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómycín verkar *in vitro* gegn *Mannheima haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* auk *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*, en það eru algengustu sjúkdómsvaldandi sýklar sem tengjast öndunarfærasjúkdómi, bæði hjá nautgripum og svínunum, tilgreint í sömu röð. Hækkaður lágmarks heftistyrkur (MIC) hefur fundist hjá nokkrum stofnum af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Sýnt hefur verið fram á virkni gegn *Dichelobacter nodosus* (*vir*), sýklinum sem oftast tengist smitandi fótroti, hjá sauðfé *in vitro*.

Túlatrómycín verkar einnig *in vitro* gegn *Moraxella bovis*, algengasta sjúkdómsvaldandi sýklinum sem tengist smitandi hornhimnu- og tárubólgu í nautgripum.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hefur skilgreint klínísk næmismörk (breakpoints) fyrir túlatrómycín við meðferð gegn *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni* úr öndunarfærum nautgripa og *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarfærum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 míkrog/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 míkrog/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarfærum svína voru næmismörk fyrir skilgreiningu stofna sem næmra ákvörðuð ≤ 64 míkrog/ml. CLSI hefur einnig skilgreint klínísk næmismörk fyrir túlatrómycín með skífuprófi (disk diffusion method) (CLSI skjal VET08, 4. útgáfa, 2018). Engin klínísk næmismörk hafa verið skilgreind fyrir *H. parasuis*. Hvorki EUCAST né CLSI hafa þróað staðlaðar aðferðir til prófunar sýklalyfja gegn *Mycoplasma* tegundum úr dýrum og engin viðmið hafa verið skilgreind fyrir túlkun.

Ónæmi fyrir makrólíðum getur myndast vegna stökkbreytinga í genum sem afrita ríbósóm RNA (rRNA) eða ríbósóm prótein; með ensímbreytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með línkósamíðum og B streptógramíns hópum (MLS_B ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensíum; eða með makrólíða útlæði. MLS_B ónæmi getur verið sívirk eða hvetjanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirfæranlegt ef það tengist stökklum (transposons), plasmíðum eða sambættandi og samtvinnandi þáttum (integrative and conjugative elements). Auk þess er erfðafræðilegur sveigjanleiki (genomic plasticity) *Mycoplasma* aukinn með láréttum flutningi (horizontal transfer) stórra litningabrota.

Auk þess að vera sýklalyf hefur túlatrómycín sýnt temprandi áhrif á ónæmiskerfið og bólgueyðandi áhrif í rannsóknum. Túlatrómycín stuðlar að stýrðum frumudauða (apoptosis) í kleyfkjarnafrumum (polymorphonuclear cells; daufkyrningar) hjá nautgripum og svínunum og úthreinsun dauðra frumna með átfrumum. Það dregur úr framleiðslu bólguhvetjandi boðefnanna leukotríen B4 og CXCL-8 og örvar myndun fituefnisins lípoxíns A4, sem vinnur gegn bólgumyndun og flýtir fyrir að bólga gangi til baka.

4.3 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti undir húð hjá nautgripum, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brothvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,5 míkrog/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (t_{max}). Þéttni túlatrómycín í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycíns í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækun á altækri útsetningu með helmingunartíma (t_{1/2}) heildarbrothvarfs u.þ.b. 90 klukkustundir í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40 %.

Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}), ákvarðað eftir gjöf lyfsins í æð, var 11 l/kg. Aðgengi túlatrómycins eftir gjöf lyfsins undir húð hjá nautgripum var um það bil 90 %.

Lyfjahlvörf túlatrómycins hjá svínum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamsþunga, einkennast einnig af yfirgrípsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,6 mÍkróg/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (t_{max}). Þéttni túlatrómycins í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vÍsbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycín í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækkan á altækri útsetningu með helmingunartíma ($t_{1/2}$) heildarbrothvarfs u.þ.b. 91 klukkustund í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40 %. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}), ákvarðað eftir gjöf lyfsins í æð, var 13,2 l/kg. Aðgengi túlatrómycins eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínum var um það bil 88 %.

Lyfjahlvörf túlatrómycins eftir gjöf á stökum skammti í vöðva hjá sauðfé, 2,5 mg/kg líkamsþunga, sýndu hámarksþéttni í plasma (C_{max}) sem nam 1,19 mÍkróg/ml og náðist á u.þ.b. 15 mínútum (t_{max}) eftir að skammturinn var gefinn; helmingunartími brothvarfs ($t_{1/2}$) var 69,7 klukkustundir. Binding við prótein í plasma var u.þ.b. 60-75%. Eftir gjöf lyfsins í bláæð var dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) 31,7 l/kg. Aðgengi túlatrómycins eftir gjöf í vöðva hjá sauðfé var 100%.

5. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Ósamrýmanleiki sem skiptir máli

Ekki má blanda þessu dýrallyfi saman við önnur dýrallyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

5.2 Geymslupól

Geymslupól dýrallyfsins í söluumbúðum: 3 ár.

Geymslupól eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar

5.3 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins.

5.4 Gerð og samsetning innri umbúða

Gler af tegund I, með flúoropólýmerhúðuðum klórbútýlgúmmítappa og álinnsigli.

Pakkningastærðir:

Pappaaskja sem inniheldur eitt hettuglas með 20 ml.

Pappaaskja sem inniheldur eitt hettuglas með 50 ml.

Pappaaskja sem inniheldur eitt hettuglas með 100 ml.

Pappaaskja sem inniheldur eitt hettuglas með 250 ml.

Pappaaskja sem inniheldur eitt hettuglas með 500 ml.

500 ml hettuglös má ekki nota handa svínum og sauðfé.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

5.5 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýrallyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Ónotuðum dýrallyfjum og úrgangi sem fellur til við notkun þeirra skal farga í gegnum lyfjaskilakerfi samkvæmt reglum á hverjum stað og því kerfi sem við á um viðkomandi dýrallyf í hverju landi.

6. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Zoetis Belgium

7. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11/11/2003.

9. DAGSETNING SÍÐUSTU ENDURSKOÐUNAR Á SAMANTEKTINNI Á EIGINLEIKUM LYFS

{MM/ÁÁÁÁ}

10. FLOKKUN DÝRALYFSINS

Dýrallyfið er ávísunarskylt.

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar í gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýrallyf (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. HEITI DÝRALYFS

Draxxin 25 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur:

Virk innihaldsefni:

Túlatrómycín 25 mg

Hjálparefni:

Hjálparefni og önnur innihaldsefni	Magn innihaldsefna ef þær upplýsingar eru nauðsynlegar fyrir rétta lyfjagjöf dýralyfsins
Eintíóglýceról	5 mg
Própýlenglýkól	
Sítrónusýra	
Saltsýra	
Natríumhýdroxíð	
Vatn fyrir stungulyf	

Tær litlaus eða gulleit lausn.

3. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

3.1 Markdýrategundir

Svín

3.2 Ábendingar fyrir notkun hjá markdýrategundum

Ætlað til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í svínum (swine respiratory disease) af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en lyfið er notað. Ekki á að nota dýralyfið nema búist sé við að grísirnir þrói með sér sjúkdóminn innan 2-3 daga.

3.3 Frábendingar

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi gegn makrólíða sýklalyfjum eða einhverju hjálparefnanna.

3.4 Sérstök varnaðarorð

Sýnt hefur verið fram á krossónæmi milli túlatrómycíns og annarra makrólíða hjá marksýklum. Íhuga skal vandlega notkun dýralyfsins þegar næmispróf hafa sýnt ónæmi fyrir túlatrómycín vegna þess að verkun þess gæti minnkað. Notið ekki samtímis sýklalyfjum með svipaða verkun, svo sem öðrum makrólíðum eða linkósamíðum.

3.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur til öruggrar notkunar hjá markdýrategundunum:

Notkun lyfsins á að miðast við greiningu og niðurstöður næmisprófana á sjúkdómsvöldum sem meðferðin beinist að. Ef það er ekki mögulegt, á að byggja meðferð á faraldsfræðilegum upplýsingum og þekkingu á næmi sjúkdómsvalda sem meðferðin beinist að á viðkomandi býli eða svæði.

Notkun dýrallyfsins á að vera í samræmi við opinbera stefnu og stefnu sem gildir á hverjum stað um notkun sýklalyfja.

Nota skal sýklalyf með minni hættu á sýklalyfjaónæmi (lægri AMEG flokkur) í fyrstu meðferð þegar næmispróf benda til líklegar verkunar þeirrar meðferðar.

Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal veita viðeigandi meðferð án tafar.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið

Túlatrómycín ertir augu. Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu skal skola augun tafarlaust upp úr hreinu vatni.

Túlatrómycín getur valdið ofnæmi ef það kemst í snertingu við húð sem veldur t.d. roða í húð og/eða húðbólgu. Ef dýrallyfið berst á húð fyrir slysi skal þvo hana tafarlaust með sápu og vatni.

Þvoið hendur eftir notkun.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýrallyfinu fyrir slysi skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð eftir útsetningu fyrir slysi (sem kemur t.d. fram sem kláði, öndunarerfiðleikar, ofsakláði, þroti í andliti, ógleði, uppköst) skal veita viðeigandi meðferð. Leitið tafarlaust læknishjálpar og sýnið læknum fylgiseðilinn eða merkmiðann.

Sérstakar varúðarreglur til þess að vernda umhverfið:

Á ekki við.

3.6 Aukaverkanir

Svín:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):	Viðbrögð á stungustað ^{1,2} , bandvefsmyndun á stungustað ¹ , blæðing á stungustað ¹ , bjúgur á stungustað ¹
---	---

¹ Getur verið til staðar í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu.

² Afturkræfar breytingar á vökvasókn.

Mikilvægt er að tilkynna aukaverkanir. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með öryggi dýrallyfsins. Senda skal tilkynningar, helst gegnum dýralækni, til markaðsleyfishafans eða lyfjafirvalda. Sjá upplýsingar um viðeigandi tengiliði í fylgiseðlinum.

3.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf. Eingöngu má nota lyfið að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis. Rannsóknir á rottum og kaninum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmdir eða eiturvekanir á fóstur eða móður.

3.8 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar þekktar.

3.9 Íkomuleiðir og skammtar

Til notkunar í vöðva.

Stök inndæling í vöðva 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýralýfinu/10 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Við meðhöndlun svína sem vega meira en 40 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 4 ml á sama stungustað.

Fyrir sérhvern öndunarfærasjúkdóm er mælt með að meðhöndla dýrin í upphafi sjúkdómsins og meta svörunina við meðferðinni 48 klukkustundum eftir inndælingu. Ef klínísk einkenni öndunarfærasjúkdómsins eru enn til staðar eða versna eða afturför verður á að breyta meðferð og nota annað sýklalyf og halda henni áfram þar til klínísk einkenni hverfa.

Til að tryggja rétta skömmun skal líkamsþyngd ákveðin eins nákvæmlega og kostur er. Þegar stungið er á hettuglasið oftast en einu sinni, er mælt með að nota sögnál eða fjölskammta sprautu til að koma í veg fyrir óhóflega götun gúmmítappans.

3.10 Einkenni ofskömmunar (bráðameðferð og móteitur þar sem það á við)

Ungir grísir sem vögu ca. 10 kg og fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í hríni og óróleika. Einnig mátti taka eftir holti ef stungustaðurinn var á afturlöpp.

3.11 Sérstakar takmarkanir á notkun eða sérstakar forsendur fyrir notkun, þ.m.t. takmarkanir á notkun dýralýfja gegn örverum og sníkjudýrum til þess að draga úr hættu á ónæmismyndun

Á ekki við.

3.12 Biðtími fyrir afurðanýtingu

Kjöt og innmat: 13 dagar

4. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

4.1 ATCvet kóði: QJ01FA94

4.2 Lyfhrif

Túlatrómycín er hálfamtengt makrólíðasýklalyf sem á uppruna sinn að rekja til gerjunar. Það er ólíkt mörgum öðrum makrólíðum að því leyti að það verkar mjög lengi, að hluta til vegna þriggja amínóhópa; þess vegna hefur efnafræðilegi undirflokkurinn fengið viðurnefnið tríamilið.

Makrólíðar eru bakteríuhemjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast sértækt við sýkla-ríbósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídýl-tRNA frá ríbósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómycín verkar *in vitro* gegn *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* en það eru

algengustu sjúkdómsvaldandi sýklar sem tengjast öndunarfærassjúkdómi hjá svínum. Hækkaður lágmarks heftistyrkur (MIC) hefur fundist hjá nokkrum stofnum af *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hefur skilgreint klínísk næmismörk (breakpoints) fyrir túlatrómycín við meðferð gegn *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarfærum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 mikróg/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 mikróg/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarfærum svína voru næmismörk fyrir skilgreiningu stofna sem næmra ákvörðuð ≤ 64 mikróg/ml. CLSI hefur einnig skilgreint klínísk næmismörk fyrir túlatrómycín með skífuprófi (disk diffusion method) (CLSI skjal VET08, 4. útgáfa, 2018). Engin klínísk næmismörk hafa verið skilgreind fyrir *H. parasuis*. Hvorki EUCAST né CLSI hafa þróað staðlaðar aðferðir til prófunar sýklalyfja gegn *Mycoplasma* tegundum úr dýrum og engin viðmið hafa verið skilgreind fyrir túlkun.

Ónæmi fyrir makrólíðum getur myndast vegna stökkbreytinga í genum sem afrita ríbósóm RNA (rRNA) eða ríbósóm prótein; með ensimbreytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með línkósamíðum og B streptógramíns hópum (MLS_B ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensímum; eða með makrólíða útlæði. MLS_B ónæmi getur verið sívirk eða hvetjanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirfæranlegt ef það tengist stökklum (transposons), plasmíðum eða sambættandi og samtvinnandi þáttum (integrative and conjugative elements). Auk þess er erfðafræðilegur sveigjanleiki (genomic plasticity) *Mycoplasma* aukinn með láréttum flutningi (horizontal transfer) stórra litningabrota.

Auk þess að vera sýklalyf hefur túlatrómycín sýnt temprandi áhrif á ónæmiskerfið og bólgueyðandi áhrif í rannsóknum. Túlatrómycín stuðlar að stýrðum frumudauða (apoptosis) í kleyfkjarnafrumum (polymorphonuclear cells; daufkyrningar) hjá svínum og úthreinsun dauðra frumna með átrumum. Það dregur úr framleiðslu bólguhvetjandi boðefnanna leukotríen B4 og CXCL-8 og örvar myndun fituefnisins lípoxíns A4, sem vinnur gegn bólgumyndun og flýtir fyrir að bólga gangi til baka.

4.3 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf túlatrómycíns hjá svínum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,6 mikróg/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (t_{max}). Þéttni túlatrómycíns í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycíns í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækking á altækri útsetningu með helmingunartíma ($t_{1/2}$) heildarbrothvarfs u.þ.b. 91 klukkustund í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40 %. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}), ákvarðað eftir gjöf lyfsins í æð, var 13,2 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínum var um það bil 88 %.

5. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Ósamrýmanleiki sem skiptir máli

Ekki má blanda þessu dýrallyfi saman við önnur dýrallyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

5.2 Geymsluþol

Geymsluþol dýrallyfsins í söluumbúðum: 3 ár.

Geymsluþol eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar

5.3 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins.

5.4 Gerð og samsetning innri umbúða

Gler af tegund I, með flúoropólýmerhúðuðum klórbútýlgúmmítappa og álinnsigli.

Pakkningastærðir:

Pappaaskja sem inniheldur eitt hettuglas með 50 ml.

Pappaaskja sem inniheldur eitt hettuglas með 100 ml.

Pappaaskja sem inniheldur eitt hettuglas með 250 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

5.5 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýrallyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Ónotuðum dýrallyfjum og úrgangi sem fellur til við notkun þeirra skal farga í gegnum lyfjaskilakerfi samkvæmt reglum á hverjum stað og því kerfi sem við á um viðkomandi dýrallyf í hverju landi.

6. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Zoetis Belgium

7. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

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

8. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11/11/2003.

9. DAGSETNING SÍÐUSTU ENDURSKOÐUNAR Á SAMANTEKTINNI Á EIGINLEIKUM LYFS

{MM/ÁÁÁÁ}

10. FLOKKUN DÝRALYFSINS

Dýrallyfið er ávísunarskylt.

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar í gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýrallyf (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

VIÐAUKI II

AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Engin.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**PAPPAASKJA (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. HEITI DÝRALYFS**

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómýcin 100 mg/ml

3. PAKKNINGASTÆRÐ

20 ml

50 ml

100 ml

250 ml

4. MARKDÝRATEGUNDIR

Nautgripir, svín og sauðfé.

5. ÁBENDINGAR**6. ÍKOMULEIÐIR**

Nautgripir: Til notkunar undir húð.

Svín og sauðfé: Til notkunar í vöðva.

7. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:

Kjöt og innmatur:

Nautgripir: 22 dagar.Svín: 13 dagar.Sauðfé: 16 dagar.

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.

Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {mm/áááá}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. VARNADARORÐIN „LESIÐ FYLGISEÐILINN FYRIR NOTKUN“**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

11. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

12. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

13. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Zoetis Belgium

14. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**PAPPAASKJA (500 ml)****1. HEITI DÝRALYFS**

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómycin 100 mg/ml

3. PAKKNINGASTÆRÐ

500 ml

4. MARKDÝRATEGUNDIR

Nautgripir.

5. ÁBENDINGAR**6. ÍKOMULEIÐIR**

Til notkunar undir húð.

7. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:

Kjöt og innmatur: 22 dagar.

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.

Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {mm/áááá}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. VARNADARORÐIN „LESIÐ FYLGISEÐILINN FYRIR NOTKUN“

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

11. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

12. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

13. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Zoetis Belgium

14. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

15. LOTUNÚMER

Lot {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**PAPPAASKJA (50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. HEITI DÝRALYFS**

Draxxin 25 mg/ml stungulyf, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómýcin 25 mg/ml

3. PAKKNINGASTÆRÐ

50 ml

100 ml

250 ml

4. MARKDÝRATEGUNDIR

Svín.

5. ÁBENDINGAR**6. ÍKOMULEIÐIR**

Til notkunar undir húð.

7. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:

Kjöt og innmatur: 13 dagar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {mm/áááá}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. VARNADARORÐIN „LESIÐ FYLGISEÐILINN FYRIR NOTKUN“**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

11. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

12. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

13. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Zoetis Belgium

14. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

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

15. LOTUNÚMER

Lot {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**HETTUGLAS (100 ml / 250 ml)****1. HEITI DÝRALYFS**

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómýcin 100 mg/ml

3. MARKDÝRATEGUNDIR

Nautgripir, svín og sauðfé.

4. ÍKOMULEIÐIR

Nautgripir: s.c.

Svín og sauðfé: i.m.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

5. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:

Kjöt og innmatur:

Nautgripir: 22 dagar.

Svín: 13 dagar.

Sauðfé: 16 dagar.

Dýralyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.

Dýralyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

6. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {mm/áááá}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga. Notið fyrir...

7. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**8. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA**

Zoetis Belgium

9. LOTUNÚMER

Lot {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**HETTUGLAS (500 ml)****1. HEITI DÝRALYFS**

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómycin 100 mg/ml

3. MARKDÝRATEGUNDIR

Nautgripir.

4. ÍKOMULEIÐIR

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

5. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:

Kjöt og innmatur: 22 dagar.

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.

Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

6. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {mm/áááá}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga. Notið fyrir...

7. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**8. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA**

Zoetis Belgium

9. LOTUNÚMER

Lot {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**HETTUGLAS (100 ml / 250 ml)****1. HEITI DÝRALYFS**

Draxxin 25 mg/ml stungulyf, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómycin 25 mg/ml

3. MARKDÝRATEGUNDIR

Svín.

4. ÍKOMULEIÐIR

Til notkunar í vöðva.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

5. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:

Kjöt og innmatur: 13 dagar

6. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {mm/áááá}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga. Notið fyrir...

7. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**8. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA**

Zoetis Belgium

9. LOTUNÚMER

Lot {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á LITLUM INNRI UMBÚÐUM HETTUGLAS (20 ml / 50 ml)
--

1. HEITI DÝRALYFS

Draxxin

2. MAGN VIRKRA INNIHALDSEFNA

Túlatrómýcin 100 mg/ml

3. LOTUNÚMER

Lot {númer}

4. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {mm/áááá}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga. Notið fyrir...

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á LITLUM INNRI UMBÚÐUM
HETTUGLAS (50 ml)

1. HEITI DÝRALYFS

Draxxin

2. MAGN VIRKRA INNIHALDSEFNA

Túlatrómýcin 25 mg/ml

3. LOTUNÚMER

Lot {númer}

4. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {mm/áááá}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga. Notið fyrir...

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEDILL

1. Heiti dýrallyfs

Draxxin 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgripi, svín og sauðfé.

2. Innihaldslýsing

Hver ml inniheldur:

Virk innihaldsefni:

Túlatrómycín 100 mg

Hjálparefni:

Eintíóglýceról 5 mg

Tær litlaus eða gulleit lausn.

3. Markdýrategundir

Nautgripir, svín og sauðfé.

4. Ábendingar fyrir notkun

Nautgripir

Til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í nautgripum (bovine respiratory disease) af völdum *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en lyfið er notað.

Meðferð við smitandi hornhimnu- og tárubólgu í nautgripum (infectious bovine keratoconjunctivitis) af völdum *Moraxella bovis*.

Svín

Ætlað til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í svínum af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en lyfið er notað. Ekki á að nota dýrallyfið nema búist sé við að grísirnir þrói með sér sjúkdóminn innan 2-3 daga.

Sauðfé

Meðferð við fyrstu stigum fótrots (infectious pododermatitis) sem tengist meinvirkum stofnum *Dichelobacter nodosus* og þarfnast altækrar (systemic) meðferðar.

5. Frábendingar

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi gegn makrólíða sýklalyfjum eða einhverju hjálparefnanna.

6. Sérstök varnaðarorð

Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund:

Sýnt hefur verið fram á krossónæmi milli túlatrómycíns og annarra makrólíða hjá marksýklum. Íhuga skal vandlega notkun dýrallyfsins þegar næmispróf hafa sýnt ónæmi fyrir túlatrómycíninni vegna þess að

verkun þess gæti minnkað. Notið ekki samtímis sýklalyfjum með svipaða verkun, svo sem öðrum makrólíðum eða linkósamíðum.

Sauðfé:

Aðrir þættir geta dregið úr virkni meðferðar með sýklalyfjum við fótroti, svo sem rakt umhverfi og ófullnægjandi búskaparhættir. Því á að beita meðferð við fótroti samhliða öðrum búskaparháttum vegna hjarðarinnar, svo sem að tryggja þurrt umhverfi.

Ekki er talið viðeigandi að beita meðferð með sýklalyfjum við góðkynja fótroti. Túlatrómycín sýndi takmarkaða virkni hjá sauðfé með alvarleg klínísk einkenni eða langvinnt fótrot og á því aðeins að gefa lyfið á fyrstu stigum fótrots.

Sérstakar varúðarreglur til öruggrar notkunar hjá markdýrategundunum:

Notkun lyfsins á að miðast við greiningu og niðurstöður næmisprófana á sjúkdómsvöldum sem meðferðin beinist að. Ef það er ekki mögulegt, á að byggja meðferð á faraldsfræðilegum upplýsingum og þekkingu á næmi sjúkdómsvalda sem meðferðin beinist að á viðkomandi býli eða svæði. Notkun dýrallyfsins á að vera í samræmi við opinbera stefnu og stefnu sem gildir á hverjum stað um notkun sýklalyfja.

Nota skal sýklalyf með minni hættu á sýklalyfjaónæmi (lægri AMEG flokkur) í fyrstu meðferð þegar næmispróf benda til líklegar verkunar þeirrar meðferðar.

Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal veita viðeigandi meðferð án tafar.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Túlatrómycín ertir augu. Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu skal skola augun tafarlaust upp úr hreinu vatni.

Túlatrómycín getur valdið ofnæmi ef það kemst í snertingu við húð sem veldur t.d. roða í húð og/eða húðbólgu. Ef dýrallyfið berst á húð fyrir slysi skal þvo hana tafarlaust með sápu og vatni.

Þvoið hendur eftir notkun.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýrallyfinu fyrir slysi skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð eftir útsetningu fyrir slysi (sem kemur t.d. fram sem kláði, öndunarerfðleikar, ofsakláði, þroti í andliti, ógleði, uppköst) skal veita viðeigandi meðferð. Leitið tafarlaust læknishjálpar og sýnið læknum fylgiseðilinn eða merkmiðann.

Meðganga og mjólkurgjöf:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf. Eingöngu má nota lyfið að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis. Rannsóknir á rottum og kanínum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmdir eða eiturvekanir á fóstur eða móður.

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:

Engar þekktar.

Ofskömmtnun:

Nautgripir sem fengu þre-, fimm- eða tífoldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í óróleika, höfuðhristingi, krafsi í jörðina og minnkaðri fóðurneyslu í stuttan tíma. Komið hefur fram væg hjartahrörnun hjá nautgripum sem fengu fimm- til sexfoldan ráðlagðan skammt.

Ungir grísir sem vógu ca. 10 kg sem fengu þrefaldan eða fimmfoldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í hríni og óróleika. Einnig mátti taka eftir holti ef stungustaðurinn var á afturlöpp.

Lömb (u.þ.b. 6 vikna gömul), sem fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt, sýndu tímabundin einkenni sem voru talin tengjast óþægindum á stungustað, þ.m.t. að dýrin gengu aftur á bak, hristu hausinn, nudduðu sér á stungustað, lögðust og stóðu upp á víxl, og voru jarmandi.

Ósamrýmanleiki sem skiptir máli:

Ekki má blanda þessu dýrallyfi saman við önnur dýrallyf, vegna þess að rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

7. Aukaverkanir

Nautgripir:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):
Þroti á stungustað ¹ , bandvefsmýndun á stungustað ¹ , blæðing á stungustað ¹ , bjúgur á stungustað ¹ , viðbrögð á stungustað ² , verkur á stungustað ³

¹ Getur verið til staðar í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu.

² Afturkræfar breytingar á vökvasókn.

³ Tímabundið.

Svín:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):
Viðbrögð á stungustað ^{1,2} , bandvefsmýndun á stungustað ¹ , blæðing á stungustað ¹ , bjúgur á stungustað ¹

¹ Getur verið til staðar í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu.

² Afturkræfar breytingar á vökvasókn.

Sauðfé:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):
Óþægindi ¹

¹ Tímabundið, gengur til baka innan nokkurra mínútna: dýrið hristir hausinn, nuddar sér á stungustað, gengur aftur á bak.

Mikilvægt er að tilkynna aukaverkanir. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með öryggi dýrallyfsins. Byrja skal á að gera dýralækni viðvart ef vart verður einhverra aukaverkana, jafnvel aukaverkana sem eru ekki tilgreindar í fylgiseðlinum, eða ef svo virðist sem lyfið hafi ekki tilætluð áhrif. Það er líka hægt að tilkynna aukaverkanir til markaðsleyfishafans með því að nota upplýsingar um tengiliði sem eru aftast í fylgiseðlinum eða gegnum tilkynningakerfi lyfjafyrivalda {lýsing á kerfinu}.

8. Skammtar fyrir hverja dýrategund, íkomuleiðir og aðferð við lyfjagjöf

Nautgripir:

2,5 mg túlatrómycin/kg líkamspunga (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu/40 kg líkamspýngdar).

Stök inndæling undir húð. Við meðhöndlun nautgripa sem vega meira en 300 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 7,5 ml á sama stungustað.

Svín:

2,5 mg túlatrómycin/kg líkamspunga (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu/40 kg líkamspýngdar).

Stök inndæling í hálsvöðva. Við meðhöndlun svína sem vega meira en 80 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 2 ml á sama stungustað.

Sauðfé:

2,5 mg túlatrómycin/kg líkamspunga (jafngildir 1 ml af dýralyfinu/40 kg líkamspýngdar).

Stök inndæling í hálsvöðva.

9. Leiðbeiningar um rétta lyfjagjöf

Fyrir sérhvern öndunarfærasjúkdóm er mælt með að meðhöndla dýrin í upphafi sjúkdómsins og meta svörunina við meðferðinni eftir 48 klukkustundir eftir inndælingu. Ef klínísk einkenni öndunarfærasjúkdómsins eru enn til staðar eða versna eða afturför verður á að breyta meðferð og nota annað sýklalyf og halda henni áfram þar til klínísk einkenni hverfa.

Til að tryggja að réttan skömmtun skal líkamspýngd ákveðin eins nákvæmlega og kostur er. Þegar stungið er á hettuglasið oftar en einu sinni, er mælt með sögnál eða fjölskammta sprautu til að koma í veg fyrir óhóflega götun gúmmítappans.

10. Biðtími fyrir afurðanýtingu

Nautgripir (kjöt og innmatur): 22 dagar.

Svín (kjöt og innmatur): 13 dagar.

Sauðfé (kjöt og innmatur): 16 dagar.

Dýralyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.

Dýralyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

11. Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýralyfsins.

Ekki skal nota dýralyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymslupól eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar

12. Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Ónotuðum dýralyfjum og úrgangi sem fellur til við notkun þeirra skal farga í gegnum lyfjaskilakerfi samkvæmt reglum á hverjum stað og því kerfi sem við á um viðkomandi dýralyf í hverju landi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Leitið ráða hjá dýralækni eða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota.

13. Flokkun dýralyfsins

Dýralyfið er ávísunarskylt.

14. Markaðsleyfisnúmer og pakkningastærðir

EU/2/03/041/001-005

Pakkningastærðir:

Pappaaskja með einu hettuglasi með 20 ml.

Pappaaskja með einu hettuglasi með 50 ml.

Pappaaskja með einu hettuglasi með 100 ml.

Pappaaskja með einu hettuglasi með 250 ml.

Pappaaskja með einu hettuglasi með 500 ml.

500 ml hettuglösín má ekki nota handa svínum og sauðfé.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

15. Dagsetning síðustu endurskoðunar fylgiseðilsins

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar í gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýrallyf (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Tengiliðaupplýsingar

Markaðsleyfishafi og tengiliðaupplýsingar til þess að tilkynna grun um aukaverkanir:

Zoetis Belgium

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-La-Neuve

Belgía

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189

pharmvig-belux@zoetis.com

Lietuva

Tel: +370 610 05088

zoetis.lithuania@zoetis.com

Република България

Тел: +359 888 51 30 30

zoetisromania@zoetis.com

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11

pharmvig-belux@zoetis.com

Česká republika

Tel: +420 257 101 111

infovet.cz@zoetis.com

Magyarország

Tel.: +36 1 224 5200

hungary.info@zoetis.com

Danmark

Tlf: +45 70 20 73 05

adr.scandinavia@zoetis.com

Malta

Tel: +356 21 465 797

info@agrimedltd.com

Deutschland

Tel: +49 30 2020 0049

tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Nederland

Tel: +31 (0)10 714 0900

pharmvig-nl@zoetis.com

Eesti

Tel: +370 610 05088

zoetis.estonia@zoetis.com**Ελλάδα**

Τηλ: +30 210 6791900

infoqr@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

infoqr@zoetis.com**Latvija**

Tel: +370 610 05088

zoetis.latvia@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**Framleiðandi sem ber ábyrgð á lokasamþykkt:**

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.

Ctra. de Camprodón, s/nº

Finca La Riba

Vall de Bianya

Gerona 17813

Spánn

17. Aðrar upplýsingar

Túlatrómýcín er hálfamtengt makrólíð sýklalyf sem á uppruna sinn að rekja til gerjunar.

Það er ólíkt öllum öðrum makrólíðum að því leiti að það verkar mjög lengi, að hluta til vegna þriggja amínó hópa; þess vegna hefur efnafræðilegi undirflokkurinn fengið viðurnefnið tríamílíð.

Makrólíðar eru bakteríuhamjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast við sýkla-ribósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídýl-tRNA frá ribósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómycín verkar *in vitro* gegn *Manneima haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* auk *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*, en það eru algengustu sjúkdómsvaldandi sýklar sem tengjast öndunarfærasjúkdómi, bæði hjá nautgripum og svínunum, tilgreint í sömu röð. Hækkaður lágmarks heftistyrkur (MIC) hefur fundist hjá nokkrum stofnum af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Sýnt hefur verið fram á virkni gegn *Dichelobacter nodosus* (*vir*), sýklinum sem oftast tengist smitandi fótroti, hjá sauðfé *in vitro*.

Túlatrómycín verkar einnig *in vitro* gegn *Moraxella bovis*, algengasta sjúkdómsvaldandi sýklinum sem tengist smitandi hornhimnu- og tárubólgu í nautgripum.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hefur skilgreint klínísk næmismörk (breakpoints) fyrir túlatrómycín við meðferð gegn *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni* úr öndunarfærum nautgripa og *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarfærum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 míkrogrömm/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 míkrogrömm/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarfærum svína voru næmismörk fyrir skilgreiningu stofna sem næmra ákvörðuð ≤ 64 míkrogrömm/ml. CLSI hefur einnig skilgreint klínísk næmismörk fyrir túlatrómycín með skífuprófi (disk diffusion method) (CLSI skjal VET08, 4. útgáfa, 2018). Engin klínísk næmismörk hafa verið skilgreind fyrir *H. parasuis*. Hvorki EUCAST né CLSI hafa þróað staðlaðar aðferðir til prófunar sýklalyfja gegn *Mycoplasma* tegundum úr dýrum og engin viðmið hafa verið skilgreind fyrir túlkun.

Ónæmi fyrir makrólíðum getur myndast vegna stökkbreytinga í genum sem afrita ribósóm RNA (rRNA) eða ribósóm prótein; með ensimbreytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með línkósamíðum og B streptógramíns hópum (MLS_B ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensímum; eða með makrólíða útlæði. MLS_B ónæmi getur verið sívirk eða hvetjanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirfæranlegt ef það tengist stökklum (transposons), plasmíðum eða samþættandi og samtvinnandi þáttum (integrative and conjugative elements). Auk þess er erfðafræðilegur sveigjanleiki (genomic plasticity) *Mycoplasma* aukinn með láréttum flutningi (horizontal transfer) stórra litningabrota.

Auk þess að vera sýklalyf hefur túlatrómycín sýnt temprandi áhrif á ónæmiskerfið og bólgueyðandi áhrif í rannsóknum. Túlatrómycín stuðlar að stýrðum frumudauða (apoptosis) í kleyfkjarnafrumum (polymorphonuclear cells; daufkyrningar) hjá nautgripum og svínunum og úthreinsun dauðra frumna með átfrumum. Það dregur úr framleiðslu bólguhvetjandi boðefnanna leukotríen B4 og CXCL-8 og örvar myndun fituefnisins lípoxíns A4, sem vinnur gegn bólgumyndun og flýtir fyrir að bólg gangi til baka.

Lyfjahlvörf túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti undir húð hjá nautgripum, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,5 míkrogrömm/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (t_{max}). Þéttni túlatrómycín í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycín í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækun á altækri útsetningu með helmingunartíma (t_{1/2}) heildarbrothvarfs u.þ.b. 90 klukkustundir í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40 %. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}), ákvarðað eftir gjöf lyfsins í æð, var 11 l/kg. Aðgengi túlatrómycín eftir gjöf lyfsins undir húð hjá nautgripum var um það bil 90 %.

Lyfjahlvörf túlatrómycíns hjá svínunum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast einnig af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,6 míkrogrömm/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (t_{max}). Þéttni Túlatrómycín í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum

(alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycín í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækkun á altækri útsetningu með helmingunartíma ($t_{1/2}$) heildarbrotthvarfs u.þ.b. 91 klukkustund í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40 %. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}), ákvarðað eftir gjöf lyfsins í æð, var 13,2 l/kg. Aðgengi túlatrómycín eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínum var um það bil 88 %.

Lyfjahvörf túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti í vöðva hjá sauðfé, 2,5 mg/kg líkamsþunga, sýndu hámarksþéttni í plasma (C_{max}) sem nam 1,19 míkrogrömm/ml og náðist á u.þ.b. 15 mínútum (t_{max}) eftir

að skammturinn var gefinn; helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) var 69,7 klukkustundir. Binding við prótein í plasma var u.þ.b. 60-75%. Eftir gjöf lyfsins í bláæð var dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) 31,7 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti í vöðva hjá sauðfé var 100%.

FYLGISEDILL

1. Heiti dýrallyfs

Draxxin 25 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín

2. Innihaldslýsing

Hver ml inniheldur:

Virk innihaldsefni:

Túlatrómycín 25 mg

Hjálparefni:

Eintíóglýceról 5 mg

Tær litlaus eða gulleit lausn.

3. Markdýrategundir

Svín

4. Ábendingar fyrir notkun

Ætlað til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfarasjúkdómi í svínum af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Staðfesta verður sjúkdómurinn í hópnum áður en lyfið er notað. Ekki á að nota dýrallyfið nema búist sé við að grísirnir þrói með sér sjúkdómurinn innan 2-3 daga.

5. Frábendingar

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi gegn makrólíða sýklalyfjum eða einhverju hjálparefnanna.

6. Sérstök varnaðarorð

Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund:

Sýnt hefur verið fram á krossónæmi milli túlatrómycíns og annarra makrólíða hjá marksýklum. Íhuga skal vandlega notkun dýrallyfsins þegar næmispróf hafa sýnt ónæmi fyrir túlatrómycín vegna þess að verkun þess gæti minnkað. Notið ekki samtímis sýklalyfjum með svipaða verkun, svo sem öðrum makrólíðum eða linkósamíðum.

Sérstakar varúðarreglur til öruggrar notkunar hjá markdýrategundunum:

Notkun lyfsins á að miðast við greiningu og niðurstöður næmisprófana á sjúkdómsvöldum sem meðferðin beinist að. Ef það er ekki mögulegt, á að byggja meðferð á faraldsfræðilegum upplýsingum og þekkingu á næmi sjúkdómsvalda sem meðferðin beinist að á viðkomandi býli eða svæði. Notkun dýrallyfsins á að vera í samræmi við opinbera stefnu og stefnu sem gildir á hverjum stað um notkun sýklalyfja.

Nota skal sýklalyf með minni hættu á sýklalyfjaónæmi (læгри AMEG flokkur) í fyrstu meðferð þegar næmispróf benda til líklegar verkunar þeirrar meðferðar.

Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal veita viðeigandi meðferð án tafar.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Túlatrómýcín ertir augu. Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu skal skola augun tafarlaust upp úr hreinu vatni.

Túlatrómýcín getur valdið ofnæmi ef það kemst í snertingu við húð sem veldur t.d. roða í húð og/eða húðbólgu. Ef dýrallyfið berst á húð fyrir slysi skal þvo hana tafarlaust með sápu og vatni.

Þvoið hendur eftir notkun.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýrallyfinu fyrir slysi skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð eftir útsetningu fyrir slysi (sem kemur t.d. fram sem kláði, öndunarerfiðleikar, ofsakláði, þroti í andliti, ógleði, uppköst) skal veita viðeigandi meðferð. Leitið tafarlaust læknishjálpar og sýnið læknum fylgiseðilinn eða merkmiðann.

Meðganga og mjólkurgjöf:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf. Eingöngu má nota lyfið að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis. Rannsóknir á rottum og kaninum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmdir eða eiturvekanir á fóstur eða móður.

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:

Engar þekktar.

Ofskömmtnun:

Ungir grísir sem vógu ca. 10 kg sem fengu þre-, fimm- eða tífalda ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í hríni og óróleika. Einnig mátti taka eftir holti ef stungustaðurinn var á afturlöpp.

Ósamrýmanleiki sem skiptir máli:

Ekki má blanda þessu dýrallyfi saman við önnur dýrallyf, vegna þess að rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

7. Aukaverkanir

Svín:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):
Viðbrögð á stungustað ^{1,2} , bandvefsmyndun á stungustað ¹ , blæðing á stungustað ¹ , bjúgur á stungustað ¹

¹Getur verið til staðar í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu.

² Afturkræfar breytingar á vökvasókn.

Mikilvægt er að tilkynna aukaverkanir. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með öryggi dýrallyfsins. Byrja skal á að gera dýralækni viðvart ef vart verður einhverra aukaverkana, jafnvel aukaverkana sem eru ekki tilgreindar í fylgiseðlinum, eða ef svo virðist sem lyfið hafi ekki tilætluð áhrif. Það er líka hægt að tilkynna aukaverkanir til markaðsleyfishafans með því að nota upplýsingar um tengiliði sem eru aftast í fylgiseðlinum eða gegnum tilkynningakerfi lyfjafirvalda {lýsing á kerfinu}.

8. Skammtar fyrir hverja dýrategund, íkomuleiðir og aðferð við lyfjagjöf

Stök inndæling í vöðva 2,5 mg túlatrómýcín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu/10 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Við meðhöndlun svína sem vega meira en 40 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 4 ml á sama stungustað.

9. Leiðbeiningar um rétta lyfjagjöf

Fyrir sérhvern öndunarfærasjúkdóm er mælt með að meðhöndla dýrin í upphafi sjúkdómsins og meta svörunina við meðferðinni eftir 48 klukkustundir eftir inndælingu. Ef klínísk einkenni öndunarfærasjúkdómsins eru enn til staðar eða versna eða afturför verður á að breyta meðferð og nota annað sýklalyf og halda henni áfram þar til klínísk einkenni hverfa.

Til að tryggja að réttan skömmtun skal líkamsþyngd ákveðin eins nákvæmlega og kostur er. Þegar stungið er á hettuglasið oftar en einu sinni, er mælt með sögnál eða fjölskammta sprautu til að koma í veg fyrir óhóflega götun gúmmítappans.

10. Biðtími fyrir afurðanýtingu

Kjöt og innmatur: 13 dagar

11. Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýralyfsins.

Ekki skal nota dýralyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymslupól eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar

12. Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Ónotuðum dýralyfjum og úrgangi sem fellur til við notkun þeirra skal farga í gegnum lyfjaskilakerfi samkvæmt reglum á hverjum stað og því kerfi sem við á um viðkomandi dýralyf í hverju landi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Leitið ráða hjá dýralækni eða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota.

13. Flokkun dýralyfsins

Dýralyfið er ávísunarskylt.

14. Markaðsleyfisnúmer og pakkningastærðir

EU/2/03/041/006-008

Pakkningastærðir:

Pappaaskja með einu hettuglasi með 50 ml.

Pappaaskja með einu hettuglasi með 100 ml.

Pappaaskja með einu hettuglasi með 250 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

15. Dagsetning síðustu endurskoðunar fylgiseðilsins

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar í gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýrallyf (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Tengiliðaupplýsingar

Markaðsleyfishafi og tengiliðaupplýsingar til þess að tilkynna grun um aukaverkanir:

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

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
infoqr@zoetis.com

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

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

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

Framleiðandi sem ber ábyrgð á lokasamþykkt:

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.

Ctra. de Camprodón, s/nº

Finca La Riba

Vall de Bianya

Gerona 17813

Spánn

17. Aðrar upplýsingar

Túlatrómycín er hálfamtengt makrólíð sýklalyf sem á uppruna sinn að rekja til gerjunar. Það er ólíkt öllum öðrum makrólíðum að því leiti að það verkar mjög lengi, að hluta til vegna þriggja amínó hópa; þess vegna hefur efnafræðilegi undirflokkurinn fengið viðurnefnið tríamílið.

Makrólíðar eru bakteríuhemjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast við sýkla-ribósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídýl-tRNA frá ribósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómycín verkar *in vitro* gegn *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* en það eru algengustu sjúkdómsvaldandi sýklar sem tengjast öndunarfarasjúkdómi hjá svínunum. Hækkaður lágmarks heftistyrkur (MIC) hefur fundist hjá nokkrum stofnum af *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hefur skilgreint klínísk næmismörk (breakpoints) fyrir túlatrómycín við meðferð gegn *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarfarum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 míkrogrömm/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 míkrogrömm/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarfarum svína voru næmismörk fyrir skilgreiningu stofna sem næmra ákvörðuð ≤ 64 míkrogrömm/ml. CLSI hefur einnig skilgreint klínísk næmismörk fyrir túlatrómycín með skífuprófi (disk diffusion method) (CLSI skjal VET08, 4. útgáfa, 2018). Engin klínísk næmismörk hafa verið skilgreind fyrir *H. parasuis*. Hvorki EUCAST né CLSI hafa þróað staðlaðar

aðferðir til prófunar sýklalyfja gegn *Mycoplasma* tegundum úr dýrum og engin viðmið hafa verið skilgreind fyrir túlkun.

Ónæmi fyrir makrólíðum getur myndast vegna stökkbreytinga í genum sem afrita ríbósóm RNA (rRNA) eða ríbósóm prótein; með ensimbreytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með lincósamíðum og B streptógramíns hópum (MLS_B ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensíum; eða með makrólíða útlæði. MLS_B ónæmi getur verið sívirkt eða hvetjanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirfæranlegt ef það tengist stökklum (transposons), plasmíðum eða samþættandi og samtvinnandi þáttum (integrative and conjugative elements). Auk þess er erfðafræðilegur sveigjanleiki (genomic plasticity) *Mycoplasma* aukinn með láréttum flutningi (horizontal transfer) stórra litningabrota.

Auk þess að vera sýklalyf hefur túlatrómycín sýnt temprandi áhrif á ónæmiskerfið og bólgueyðandi áhrif í rannsóknum. Túlatrómycín stuðlar að stýrðum frumudauða (apoptosis) í kleyfkjarnafrumum (polymorphonuclear cells; daufkyrningar) hjá svínunum og úthreinsun dauðra frumna með átfrumum. Það dregur úr framleiðslu bólguhvetjandi boðefnanna leukotríen B4 og CXCL-8 og örvar myndun fituefnisins lípoxíns A4, sem vinnur gegn bólgumyndun og flýtir fyrir að bólga gangi til baka.

Lyfjahvörf túlatrómycíns hjá svínunum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast einnig af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,6 míkrogrömm/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (T_{max}). Þéttni Túlatrómycín í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycín í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækkun á altækri útsetningu með helmingunartíma (t_{1/2}) heildarbrotthvarfs u.þ.b. 91 klukkustund í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40 %. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}), ákvarðað eftir gjöf lyfsins í æð, var 13,2 l/kg. Aðgengi túlatrómycín eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínunum var um það bil 88 %.