

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 dýralyfsins |
|------------------------------------|--|
| 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 sjúkdóminn í hópnun 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 sjúkdóminn í hópnun áður en lyfið er notað. Ekki á að nota dýralyfið 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 altækra (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 túlatrómycíni 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 líklegrar 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 dýralyfsins. Senda skal tilkynningar, helst gegnum dýralækni, til markaðsleyfishafans eða fulltrúa hans eða lyfjafyrivalda. Sjá upplýsingar um viðeigandi tengiliði í fylgiseðlinum.

3.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýralyfsins 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.

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 dýralýfinu/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 dýralýfinu/40 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Við meðhöndlun svína sem vege 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 skömmtun skal líkamsþyngd ákveðin eins nákvæmlega og kostur er. Þegar stungið er á hettuglasið 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 ofskömmtunar (bráðameðferð og móteitur þar sem það á við)

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

Ungir grísir sem vógu ca. 10 kg og 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 fimmfoldan 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 hálf-samtengt 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 öndunarferasjúkdómi, 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 öndunarferum nautgripa og *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarferum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 míkrog/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 míkrog/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarferum 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 ensimbreytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með línkósamíðum og B streptógramíns hópum (MLS_B ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensínum; eða með makrólíða útlæði. MLS_B ónæmi getur verið sívirkt eða hvetjanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirferanlegt 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 flýttir fyrir að bólga gangi til baka.

4.3 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð 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 svinum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamsþunga, 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 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 svinum 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 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 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 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 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 svinum 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 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.

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

{DD/MM/ÁÁÁÁ}

10. FLOKKUN DÝRALYFSINS

Dýralyfið er ávísunarskylt.

Ítarlegar upplýsingar um dýralyfið eru birtar í gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýralyf (<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

Hjálprefni:

| Hjálprefni 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 öndunarfarerásjúkdómi í svínum (swine respiratory disease) af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnunum 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 hjálprefnanna.

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 túlatrómycíni 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 líklegrar 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 fulltrúa hans eða lyfjafyrivalda. 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 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 ofskömmtunar (bráðameðferð og móteitur þar sem það á við)

Ungir grísir sem vógu 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 innmatur: 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 tríamilíð.

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 öndunarfærasjúkdómi 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 sívirkt 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 átrfrumum. 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 túlatrómycín í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækun 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 dýralyfi saman við önnur dýralyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

5.2 Geymsluþol

Geymsluþol dýralyfsins 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 dýralyfsins.

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 dýralyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

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.

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

{DD/MM/ÁÁÁÁ}

10. FLOKKUN DÝRALYFSINS

Dýralyfið er ávísunarskylt.

Ítarlegar upplýsingar um dýralyfið eru birtar í gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýralyf (<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

Túlatrómycin 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.

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

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.

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.

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

Túlatrómycin 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 MARKADSLEYFISHAFA

Zoetis Belgium

14. MARKADSLEYFISNÚMER

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

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

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.

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 MARKADSLEYFISHAFA

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 MARKADSLEYFISHAFA

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

Túlatrómycin 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

Túlatrómycin 25 mg/ml

3. LOTUNÚMER

Lot {númer}

4. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {mm/áááá}

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

B. FYLGISEDILL

FYLGISEDILL

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:

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 öndunarfarærasjúkdómi 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 öndunarfarærasjúkdómi 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 dýralyfið 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 dýralyfsins þegar næmispróf hafa sýnt ónæmi fyrir túlatrómycíni 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.

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 líklegrar 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.

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 hjartahrönnun 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 , 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. 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 eða fulltrúa 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

Nautgripir:

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

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 líkamspygndar).

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 líkamspungdar).

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 líkamspungd ákveðin eins nákvæmlega og kostur er. Þegar stungið er á hettuglasið oftar en einu sinni, er mælt með sognál 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.

Geymsluþol 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 dýrallyfsins

Dýrallyfið 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

{DD/MM/ÁÁÁÁ}

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

16. Tengiliðaupplýsingar

Markaðsleyfishafi:

Zoetis Belgium

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-La-Neuve

Belgía

Framleiðandi sem ber ábyrgð á lokasamþykkt:

FAREVA AMBOISE

Zone Industrielle,

29 route des Industries

37530 Pocé-sur-Cisse

Frakkland

eða

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.

Ctra. de Camprodón, s/nº

Finca La Riba

Vall de Bianya

Gerona 17813

Spánn

Fulltrúar markaðsleyfishafa og tengiliðaupplýsingar til þess að tilkynna grun um aukaverkanir:

België/Belgique/Belgien

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

Република България

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Белгия
Тел: +359 888 51 30 30

Česká republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
CZ 150 00 Praha
Tel: +420 257 101 111

Danmark

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Deutschland

Zoetis Deutschland GmbH
Schellingstr. 1
DE-10785 Berlin
Tel: +49 30 2020 0049
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Eesti

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

Ελλάδα

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
EL-15125 Αττική
Τηλ: +30 210 6791900

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belsch
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11

Magyarország

Zoetis Hungary Kft.
Csörsz u. 41.
HU-1124 Budapest
Tel.: +36 1 224 5200

Malta

Agrimed Limited
Mdina Road, Zebbug ZBG 9016,
MT
Tel: +356 21 465 797

Nederland

Zoetis B.V.
Rivium Westlaan 74
NL-2909 LD Capelle aan den IJssel
Tel: +31 (0)10 714 0900

Norge

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmark
Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich

Zoetis Österreich GmbH
Floridsdorfer Hauptstr. 1
AT-1210 Wien
Tel: +43 (0)1 2701100 100
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

España

Zoetis Spain, S.L.
Parque Empresarial Vía Norte Edificio nº1,
c/ Quintanavides nº13
ES-28050 Madrid
Tel: +34 91 4191900

France

Zoetis France
10 rue Raymond David
FR-92240 Malakoff
Tél: +33 (0)800 73 00 65

Hrvatska

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

Ireland

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

Ísland

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmörku
Sími: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Italia

Zoetis Italia S.r.l.
Via Andrea Doria 41M,
IT-00192 Roma
Tel: +39 06 3366 8111

Κύπρος

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
15125, Αττική
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6791900

Polska

Zoetis Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
PL - 02-676 Warszawa
Tel.: +48 22 2234800

Portugal

Zoetis Portugal Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
PT-2740-271 Porto Salvo
Tel: +351 21 042 72 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
150 00 Praha
Česká republika
Tel: +420 257 101 111

Suomi/Finland

Zoetis Finland Oy
Bulevardi 21 / SPACES
FI-00180 Helsinki/Helsingfors
Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Sverige

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 Köpenhamn
Danmark
Tel: +46 (0) 76 760 0677
adr.scandinavia@zoetis.com

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

17. Aðrar upplýsingar

Túlatrómycín er hálf-samtengt 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 bakteríuhemjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast við sýkla-ribósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídyl-tRNA frá ribósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómycín verkar *in vitro* gegn *Mannheimia 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 öndunarferasjúkdómi, 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 öndunarferum nautgripa og *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarferum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 míkrogrömm/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 míkrogrömm/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarferum 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 ensím-breytingu (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 útflæði. 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 samvinnandi 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 áttfrumum. 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 bólgga gangi til baka.

Lyfjahvörf túlatrómycins eftir gjöf á stökum skammti undir húð hjá nautgripum, 2,5 mg/kg líkamsþunga, einkennast af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brothvarfi. 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 lækkun 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 %.

Lyfjahvörf túlatrómycins hjá svínunum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamsþunga, einkennast einnig af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brothvarfi. 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 ($t_{1/2}$) 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 túlatrómycín eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínunum var um það bil 88 %.

Lyfjahvörf 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 míkrogrömm/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 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 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.

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 túlatrómycíni 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 (lægri AMEG flokkur) í fyrstu meðferð þegar næmispróf benda til líklegrar 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 dýralyfið 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 dýralyfinu fyrir slysi skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýralyfsins.

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 dýralyfsins 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 eitruverkanir 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 dýralyfi saman við önnur dýralyf, 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} , bandvefsmýndun 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 dýralyfsins. 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 eða fulltrúa markaðsleyfishafans með því að nota upplýsingar um tengiliði sem eru aftast í fylgiseðlinum eða gegnum tilkynningakerfi lyfjafyrvalda {lýsing á kerfinu}.

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

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

Við meðhöndlun svína sem veiga 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 oftast en einu sinni, er mælt með sognál 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.

Geymsluþol eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar

12. Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir 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

{DD/MM/ÁÁÁÁ}

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

16. Tengiliðaupplýsingar

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi sem ber ábyrgð á lokasamþykkt:

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

eða

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

Fulltrúar markaðsleyfishafa og tengiliðaupplýsingar til þess að tilkynna grun um aukaverkanir:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Република България

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Белгия
Тел: +359 888 51 30 30

Luxembourg/Luxemburg

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belsch
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11

Česká republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
CZ 150 00 Praha
Tel: +420 257 101 111

Danmark

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Deutschland

Zoetis Deutschland GmbH
Schellingstr. 1
DE-10785 Berlin
Tel: +49 30 2020 0049
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Eesti

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

Ελλάδα

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
EL-15125 Αττική
Τηλ: +30 210 6791900

España

Zoetis Spain, S.L.
Parque Empresarial Vía Norte Edificio nº1,
c/ Quintanavides nº13
ES-28050 Madrid
Tel: +34 91 4191900

France

Zoetis France
10 rue Raymond David
FR-92240 Malakoff
Tél: +33 (0)800 73 00 65

Hrvatska

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

Magyarország

Zoetis Hungary Kft.
Csörsz u. 41.
HU-1124 Budapest
Tel.: +36 1 224 5200

Malta

Agrimed Limited
Mdina Road, Zebbug ZBG 9016,
MT
Tel: +356 21 465 797

Nederland

Zoetis B.V.
Rivium Westlaan 74
NL-2909 LD Capelle aan den IJssel
Tel: +31 (0)10 714 0900

Norge

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmark
Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich

Zoetis Österreich GmbH
Floridsdorfer Hauptstr. 1
AT-1210 Wien
Tel: +43 (0)1 2701100 100
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Polska

Zoetis Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
PL - 02-676 Warszawa
Tel.: +48 22 2234800

Portugal

Zoetis Portugal Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
PT-2740-271 Porto Salvo
Tel: +351 21 042 72 00

România

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

Ireland

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

Ísland

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmörku
Sími: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Italia

Zoetis Italia S.r.l.
Via Andrea Doria 41M,
IT-00192 Roma
Tel: +39 06 3366 8111

Κύπρος

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
15125, Αττική
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6791900

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
150 00 Praha
Česká republika
Tel: +420 257 101 111

Suomi/Finland

Zoetis Finland Oy
Bulevardi 21 / SPACES
FI-00180 Helsinki/Helsingfors
Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Sverige

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 Köpenhamn
Danmark
Tel: +46 (0) 76 760 0677
adr.scandinavia@zoetis.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

17. 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 tríamílíð.

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 peptídyl-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 öndunarfærasjúkdómi 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 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 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 ensínum; eða með makrólíða útflæði. 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 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 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 svínum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamsþunga, 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 lækun 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 %.