ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Draxxin 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

Sostanza attiva:

Tulatromicina 100 mg

Eccipienti:

Composizione qualitativa degli eccipienti e di altri costituenti	**Composizione quantitativa se essenziale per la corretta somministrazione del medicinale veterinario**
Monotioglicerolo	5 mg
Glicole propilenico	
Acido citrico	
Acido cloridrico	
Idrossido di sodio	
Acqua per preparazioni iniettabili	

Soluzione limpida da incolore a leggermente gialla.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

3.1 Specie di destinazione

Bovino, suino e ovino.

3.2 Indicazioni per l'uso per ciascuna specie di destinazione

Bovini:
Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del bovino (BRD) associata a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di impiegare il prodotto.

Per il trattamento della cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK) associata a *Moraxella bovis*.

Suini:
Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino (SRD) associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di impiegare il prodotto. Il medicinale veterinario deve essere utilizzato solo se si prevede che i suini sviluppino la malattia entro 2-3 giorni.

Ovini:
Per il trattamento delle prime fasi di pododermatite infettiva (pedaina) associata ad un ceppo virulento di *Dichelobacter nodosus* che richieda un trattamento sistemico.

3.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o a uno degli eccipienti.

3.4 Avvertenze speciali

È stata dimostrata resistenza crociata tra tulatromicina e altri macrolidi nei patogeni bersaglio. L'uso del medicinale veterinario deve essere attentamente valutato quando i test di sensibilità hanno evidenziato resistenza alla tulatromicina poiché la sua efficacia potrebbe essere ridotta.
Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con un simile meccanismo d'azione come altri macrolidi o lincosamidi.

Ovini:

L'efficacia del trattamento antimicrobico della pedaina potrebbe essere ridotta da altri fattori, come le condizioni ambientali umide, nonché una gestione inadeguata dell'allevamento. Il trattamento della pedaina deve pertanto essere intrapreso insieme ad altri strumenti di gestione del gregge, ad esempio fornendo un ambiente asciutto.

Il trattamento antibiotico della pedaina benigna non si ritiene opportuno. La tulatromicina ha mostrato un'efficacia limitata negli ovini con segni clinici gravi o pedaina cronica, e pertanto deve essere somministrato solo in una fase iniziale della pedaina.

3.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

L'uso del prodotto deve basarsi sull'identificazione e sui test di sensibilità dei patogeni bersaglio. Se ciò non fosse possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche e sulla conoscenza della sensibilità dei patogeni bersaglio a livello aziendale o a livello locale/regionale.

L'uso del prodotto deve essere conforme alle politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

Un antibiotico con un rischio inferiore di selezione della resistenza antimicrobica (categoria AMEG inferiore) dovrebbe essere utilizzato per il trattamento di prima linea laddove i test di sensibilità suggeriscano la probabile efficacia di questo approccio.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità, si deve tempestivamente somministrare un trattamento appropriato.

Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

La tulatromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

La tulatromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la cute comportando, ad esempio, arrossamento della cute (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di autosomministrazione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di un'esposizione accidentale (riconosciuta, ad esempio, da prurito, difficoltà respiratoria, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere

somministrato un trattamento adeguato. Rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Precauzioni speciali per la tutela dell'ambiente:

Non pertinente.

3.6 Eventi avversi

Bovini:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):	Gonfiore al sito di inoculo[1], Fibrosi al sito di inoculo[1], Emorragia al sito di inoculo[1], Edema al sito di inoculo[1], Reazione al sito di inoculo[2], Dolore al sito di inoculo[3]

[1]Può persistere per circa 30 giorni dopo l'iniezione.
[2]Manifestazioni reversibili di congestione.
[3]Transitorio.

Suini:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):	Reazione al sito di inoculo[1,2], Fibrosi al sito di inoculo[1], Emorragia al sito di inoculo[1], Edema al sito di inoculo[1]

[1]Può persistere per circa 30 giorni dopo l'iniezione.
[2]Manifestazioni reversibili di congestione.

Ovini:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):	Disagio[1]

[1]Transitorio, si risolve entro pochi minuti: scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, indietreggiamento.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un medicinale veterinario. Le segnalazioni devono essere inviate, preferibilmente tramite un medico veterinario, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o all'autorità nazionale competente mediante il sistema nazionale di segnalazione. Vedere il foglietto illustrativo per i rispettivi recapiti.

3.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto beneficio-rischio del veterinario responsabile. Studi di laboratorio sui ratti e sui conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici.

3.8 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Nessuna nota.

3.9 Vie di somministrazione e posologia

Bovini:
Uso sottocutaneo.

Una singola somministrazione sottocutanea di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso corporeo (pari a 1 ml di medicinale veterinario/40 kg di peso corporeo). Per il trattamento di bovini di oltre 300 kg di

peso corporeo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 7,5 ml in un punto di inoculo.

Suini:
Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso corporeo (pari a 1 ml di medicinale veterinario /40 kg di peso corporeo) nel collo.

Per il trattamento di suini di oltre 80 kg di peso corporeo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 2 ml in un punto di inoculo.

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento deve essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, la cui somministrazione deve essere continuata fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Ovini:
Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso corporeo (pari a 1 ml di medicinale veterinario/40 kg di peso corporeo) nel collo.

Per assicurare un corretto dosaggio, determinare il peso corporeo con la massima accuratezza possibile. Qualora sia necessario prelevare più volte il preparato dallo stesso flacone, si consiglia l'uso di siringhe multidose o con ago aspirante onde prevenire la perforazione eccessiva del tappo.

3.10 Sintomi di sovradosaggio (e, se pertinente, procedure d'emergenza e antidoti)

Nel bovino, al dosaggio di tre, cinque o dieci volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali irrequietezza, scuotimento della testa, movimenti ripetuti dei piedi sul terreno e transitoria inappetenza. Una leggera degenerazione miocardica è stata osservata nei bovini che hanno ricevuto una dose cinque-sei volte superiore alla dose raccomandata.

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. Se il punto di inoculo era localizzato nella zampa posteriore, è stata rilevata anche zoppia.

Negli agnelli (di circa 6 settimane di età), al dosaggio di tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali indietreggiamento, scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, sdraiarsi ed alzarsi, belare.

3.11 Restrizioni speciali per l'uso e condizioni speciali per l'impiego, comprese le restrizioni sull'uso degli antimicrobici e dei medicinali veterinari antiparassitari allo scopo di limitare il rischio di sviluppo di resistenza

Non pertinente.

3.12 Tempi di attesa

Bovini (carni e frattaglie): 22 giorni.

Suini (carni e frattaglie): 13 giorni.

Ovini (carni e frattaglie): 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista del parto.

4. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

4.1 Codice ATCvet: QJ01FA94

4.2 Farmacodinamica

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza di tre gruppi aminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. I macrolidi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina è efficace *in vitro* contro *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, nonché contro *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica,* i batteri patogeni più comunemente associati alla malattia respiratoria del bovino e del suino, rispettivamente. È stato evidenziato un aumento dei valori della concentrazione minima inibente (MIC) per alcuni isolati di *Histophilus somni* e *Actinobacillus pleuropneumoniae.* L'attività *in vitro* contro *Dichelobacter nodosus (vir)*, il batterio patogeno più comunemente associato con la pododermatite infettiva negli ovini (pedaina), è stata dimostrata.

La tulatromicina possiede inoltre un'attività *in vitro* nei confronti di *Moraxella bovis*, il batterio patogeno più comunemente associato con la cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK).

L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *M. haemolytica, P. multocida* e *H. somni* di origine respiratoria bovina e *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, pari a ≤16 mcg/ml sensibile e ≥64 mcg/ml resistente. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a ≤64 mcg/ml. Il CLSI ha anche pubblicato i breakpoint clinici per la tulatromicina sulla base di un metodo di diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4ª ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare gli agenti antibatterici nei confronti delle specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere intrinseca o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile, se associata con transposoni, plasmidi, elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e antinfiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofili) sia di bovini che di suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle

cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e antinfiammatorio lipoxin A4.

4.3 Farmacocinetica

Nel bovino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via sottocutanea in dose unica da 2,5 mg/kg di peso vivo è caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,5 mcg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 90 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 11 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione sottocutanea nel bovino è risultata circa del 90%.

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 mcg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell'88%.

Negli ovini, il profilo farmacocinetico della tulatromicina, somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo, ha raggiunto una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di 1,19 mcg/ml in circa 15 minuti dopo la somministrazione (T_{max}) e aveva una emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 69,7 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è circa 60-75%. Dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) è risultato pari a 31,7 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare negli ovini è risultata del 100%.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Incompatibilità principali

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

5.2 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni

5.3 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

5.4 Natura e composizione del confezionamento primario

Vetro tipo I con tappo di clorobutile rivestito di fluoropolimero e con ghiera in alluminio.

Confezioni:
Scatola di cartone contenente un flaconcino da 20 ml.
Scatola di cartone contenente un flaconcino da 50 ml.
Scatola di cartone contenente un flacone da 100 ml.
Scatola di cartone contenente un flacone da 250 ml.
Scatola di cartone contenente un flacone da 500 ml.

I flaconi da 500 ml non devono essere impiegati per suini e ovini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5.5 Precauzioni speciali per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato.

6. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoetis Belgium

7. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11/11/2003.

9. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

{MM/AAAA}

10. CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali dell'Unione (*https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it*).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Draxxin 25 mg/ml soluzione iniettabile per suini

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

Sostanza attiva:

Tulatromicina 25 mg

Eccipienti:

Composizione qualitativa degli eccipienti e di altri costituenti	**Composizione quantitativa se essenziale per la corretta somministrazione del medicinale veterinario**
Monotioglicerolo	5 mg
Glicole propilenico	
Acido citrico	
Acido cloridrico	
Idrossido di sodio	
Acqua per preparazioni iniettabili	

Soluzione limpida da incolore a leggermente gialla.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

3.1 Specie di destinazione

Suino.

3.2 Indicazioni per l'uso per ciascuna specie di destinazione

Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino (SRD) associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di impiegare il prodotto. Il medicinale veterinario deve essere utilizzato solo se si prevede che i suini sviluppino la malattia entro 2-3 giorni.

3.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o a uno degli eccipienti.

3.4 Avvertenze speciali

È stata dimostrata resistenza crociata tra tulatromicina e altri macrolidi nei patogeni bersaglio. L'uso del medicinale veterinario deve essere attentamente valutato quando i test di sensibilità hanno evidenziato resistenza alla tulatromicina poiché la sua efficacia potrebbe essere ridotta. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con un simile meccanismo d'azione come altri macrolidi o lincosamidi.

3.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

L'uso del prodotto deve basarsi sull'identificazione e sui test di sensibilità dei patogeni target. Se ciò non fosse possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche e sulla conoscenza della sensibilità dei patogeni bersaglio a livello aziendale o a livello locale/regionale.

L'uso del prodotto deve essere conforme alle politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

Un antibiotico con un rischio inferiore di selezione della resistenza antimicrobica (categoria AMEG inferiore) dovrebbe essere utilizzato per il trattamento di prima linea laddove i test di sensibilità suggeriscano la probabile efficacia di questo approccio.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità, si deve tempestivamente somministrare un trattamento appropriato.

Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

La tulatromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

La tulatromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la cute comportando, ad esempio, arrossamento della cute (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di autosomministrazione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di un'esposizione accidentale (riconosciuta, ad esempio, da prurito, difficoltà respiratoria, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento adeguato. Rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Precauzioni speciali per la tutela dell'ambiente:

Non pertinente.

3.6 Eventi avversi

Suini:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):	Reazione al sito di inoculo[1,2], Fibrosi al sito di inoculo[1], Emorragia al sito di inoculo[1], Edema al sito di inoculo[1]

[1]Può persistere per circa 30 giorni dopo l'iniezione.
[2]Manifestazioni reversibili di congestione.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un medicinale veterinario. Le segnalazioni devono essere inviate, preferibilmente tramite un medico veterinario, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o all'autorità nazionale competente mediante il sistema nazionale di segnalazione. Vedere il foglietto illustrativo per i rispettivi recapiti.

3.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto beneficio-rischio del veterinario responsabile. Studi di laboratorio sui ratti e sui conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici.

3.8 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Nessuna nota.

3.9 Vie di somministrazione e posologia

Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso corporeo (pari a 1 ml di medicinale veterinario/10 kg di peso corporeo) nel collo.

Per il trattamento di suini di oltre 40 kg di peso corporeo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 4 ml in un punto di inoculo.

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento deve essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, la cui somministrazione deve essere continuata fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Per assicurare un corretto dosaggio, determinare il peso corporeo con la massima accuratezza possibile. Qualora sia necessario prelevare più volte il preparato dallo stesso flacone, si consiglia l'uso di siringhe multidose o con ago aspirante onde prevenire la perforazione eccessiva del tappo.

3.10 Sintomi di sovradosaggio (e, se pertinente, procedure d'emergenza e antidoti)

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. Se il punto di inoculo era localizzato nella zampa posteriore, è stata rilevata anche zoppia.

3.11 Restrizioni speciali per l'uso e condizioni speciali per l'impiego, comprese le restrizioni sull'uso degli antimicrobici e dei medicinali veterinari antiparassitari allo scopo di limitare il rischio di sviluppo di resistenza

Non pertinente.

3.12 Tempi di attesa

Carni e frattaglie: 13 giorni.

4. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

4.1 Codice ATCvet: QJ01FA94

4.2 Farmacodinamica

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza di

tre gruppi aminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. I macrolidi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina è efficace *in vitro* contro *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica,* i batteri patogeni più comunemente associati alla malattia respiratoria del suino. È stato evidenziato un aumento dei valori della concentrazione minima inibente (MIC) per alcuni isolati di *Actinobacillus pleuropneumoniae.*

L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, pari a ≤16 mcg/ml sensibile e ≥64 mcg/ml resistente. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a ≤64 mcg/ml. Il CLSI ha anche pubblicato i breakpoint clinici per la tulatromicina sulla base di un metodo di diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4ª ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare agenti antibatterici nei confronti delle specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere intrinseca o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile, se associata con i transposoni, plasmidi, elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e antinfiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofili) di suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e antinfiammatorio lipoxin A4.

4.3 Farmacocinetica

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 mcg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell'88%.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Incompatibilità principali

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

5.2 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni.
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

5.3 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

5.4 Natura e composizione del confezionamento primario

Vetro tipo I con tappo di clorobutile rivestito di fluoropolimero e con ghiera in alluminio.

Confezioni:
Scatola di cartone contenente un flaconcino da 50 ml.
Scatola di cartone contenente un flacone da 100 ml.
Scatola di cartone contenente un flacone da 250 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5.5 Precauzioni speciali per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato.

6. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoetis Belgium

7. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11/11/2003.

9. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

{MM/AAAA}

10. CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali dell'Unione (*https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it*).

ALLEGATO II

ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nessuna.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

SCATOLA DI CARTONE (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Draxxin 100 mg/ml Soluzione iniettabile.

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 100 mg/ml

3. CONFEZIONI

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovino, suino e ovino.

5. INDICAZIONI

6. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Bovini: uso sottocutaneo.
Suini e ovini: uso intramuscolare.

7. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carni e frattaglie:
Bovini: 22 giorni.
Suini: 13 giorni.
Ovini: 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista del parto.

8. DATA DI SCADENZA

Exp. {mm/aaaa}
Dopo la perforazione, usare entro 28 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. LA SCRITTA "PRIMA DELL'USO LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO"

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

11. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

12. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

13. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoetis Belgium

14. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

SCATOLA DI CARTONE (500 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Draxxin 100 mg/ml Soluzione iniettabile.

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 100 mg/ml

3. CONFEZIONI

500 ml

4. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovino.

5. INDICAZIONI

6. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

7. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carni e frattaglie: 22 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per il consumo umano nei due mesi prima della data prevista del parto.

8. DATA DI SCADENZA

Exp. {mm/aaaa}
Dopo la perforazione, usare entro 28 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. LA SCRITTA “PRIMA DELL’USO LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO”

Prima dell’uso leggere il foglietto illustrativo.

11. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”

Solo per uso veterinario.

12. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

13. NOME DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoetis Belgium

14. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

15. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

SCATOLA DI CARTONE (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Draxxin 25 mg/ml Soluzione iniettabile.

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 25 mg/ml

3. CONFEZIONI

50 ml
100 ml
250 ml

4. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suino.

5. INDICAZIONI

6. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

7. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carni e frattaglie: 13 giorni.

8. DATA DI SCADENZA

Exp. {mm/aaaa}
Dopo la perforazione, usare entro 28 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. LA SCRITTA "PRIMA DELL'USO LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO"

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

11. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”

Solo per uso veterinario.

12. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

13. NOME DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoetis Belgium

14. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

15. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE (100 ml / 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Draxxin 100 mg/ml Soluzione iniettabile.

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 100 mg/ml

3. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovino, suino e ovino.

4. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Bovini: s.c.
Suini e Ovini: i.m.

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

5. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carni e frattaglie:
Bovini: 22 giorni.
Suini: 13 giorni.
Ovini: 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista del parto.

6. DATA DI SCADENZA

Exp. {mm/aaaa}

Dopo la perforazione, usare entro 28 giorni. Usare entro…

7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

8. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoetis Belgium

9. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE (500 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Draxxin 100 mg/ml Soluzione iniettabile.

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 100 mg/ml

3. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovino.

4. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

5. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carni e frattaglie: 22 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista del parto.

6. DATA DI SCADENZA

Exp. {mm/aaaa}
Dopo la perforazione, usare entro 28 giorni. Usare entro…

7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

8. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoetis Belgium

9. NUMERO DI LOTTO

Lot {number}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE (100 ml / 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Draxxin 25 mg/ml Soluzione iniettabile

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 25 mg/ml

3. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suino.

4. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

5. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carni e frattaglie: 13 giorni.

6. DATA DI SCADENZA

Exp. {mm/aaaa}
Dopo la perforazione, usare entro 28 giorni. Usare entro…

7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

8. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoetis Belgium

9. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO (20 ml / 50 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Draxxin

2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 100 mg/ml

3. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

4. DATA DI SCADENZA

Exp. {mm/aaaa}
Dopo la perforazione, usare entro 28 giorni. Usare entro…

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO (50 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Draxxin

2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 25 mg/ml

3. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

4. DATA DI SCADENZA

Exp. {mm/aaaa}
Dopo la perforazione, usare entro 28 giorni. Usare entro…

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

1. Denominazione del medicinale veterinario

Draxxin 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini.

2. Composizione

Ogni ml contiene:

Sostanza attiva:
Tulatromicina 100 mg

Eccipiente:
Monotioglicerolo 5 mg

Soluzione iniettabile limpida da incolore a leggermente gialla.

3. Specie di destinazione

Bovino, suino e ovino.

4. Indicazioni per l'uso

Bovini
Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del bovino associata a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis.* La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di impiegare il prodotto.

Per il trattamento della cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK) associata a *Moraxella bovis*.

Suini
Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di impiegare il prodotto. Il medicinale veterinario deve essere utilizzato solo se si prevede che i suini sviluppino la malattia entro 2-3 giorni.

Ovini
Per il trattamento delle prime fasi di pododermatite infettiva (pedaina) associata ad un ceppo virulento di *Dichelobacter nodosus* che richieda un trattamento sistemico.

5. Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o a uno degli eccipienti.

6. Avvertenze speciali

Avvertenze speciali:
È stata dimostrata resistenza crociata tra tulatromicina e altri macrolidi nei patogeni bersaglio. L'uso del medicinale veterinario deve essere attentamente valutato quando i test di sensibilità hanno evidenziato resistenza alla tulatromicina poiché la sua efficacia potrebbe essere ridotta.

Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con un simile meccanismo d'azione come altri macrolidi o lincosamidi.

Ovini:

L'efficacia del trattamento antimicrobico della pedaina potrebbe essere ridotta da altri fattori, come le condizioni ambientali umide, nonché una gestione inadeguata dell'allevamento. Il trattamento della pedaina deve pertanto essere intrapreso insieme ad altri strumenti di gestione del gregge, ad esempio fornendo un ambiente asciutto.
Il trattamento antibiotico della pedaina benigna non si ritiene opportuno. La tulatromicina ha mostrato un'efficacia limitata negli ovini con segni clinici gravi o pedaina cronica, e pertanto deve essere somministrato solo in una fase iniziale della pedaina.

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:
L'uso del prodotto deve basarsi sull'identificazione e sui test di sensibilità dei patogeni bersaglio Se ciò non fosse possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche e sulla conoscenza della sensibilità dei patogeni bersaglio a livello aziendale o a livello locale/regionale.
L'uso del prodotto deve essere conforme alle politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.
Un antibiotico con un rischio inferiore di selezione della resistenza antimicrobica (categoria AMEG inferiore) dovrebbe essere utilizzato per il trattamento di prima linea laddove i test di sensibilità suggeriscano la probabile efficacia di questo approccio.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità, si deve tempestivamente somministrare un trattamento appropriato.

Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:
La tulatromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

La tulatromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la cute comportando, ad esempio, arrossamento della cute (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di autosomministrazione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di un'esposizione accidentale (riconosciuta, ad esempio, da prurito, difficoltà respiratoria, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento adeguato. Rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Gravidanza e allattamento:
La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto beneficio-rischio del veterinario responsabile. Studi di laboratorio sui ratti e sui conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici.

Interazione con altri medicinali veterinari e altre forme di interazione:
Nessuna nota.

Sovradosaggio:
Nel bovino, al dosaggio di tre, cinque o dieci volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali irrequietezza, scuotimento della testa, movimenti ripetuti dei piedi sul terreno e transitoria inappetenza. Una leggera

degenerazione miocardica è stata osservata nei bovini che hanno ricevuto una dose cinque-sei volte superiore alla dose raccomandata.

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. Se il punto di inoculo era localizzato nella zampa posteriore, è stata rilevata anche zoppia.

Negli agnelli (di circa 6 settimane di età), al dosaggio di tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali indietreggiamento, scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, sdraiarsi ed alzarsi, belare.

Incompatibilità principali:
In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

7. Eventi avversi

Bovini:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):
Gonfiore al sito di inoculo[1], Fibrosi al sito di inoculo[1], Emorragia al sito di inoculo[1], Edema al sito di inoculo[1], Reazione al sito di inoculo[2], Dolore al sito di inoculo[1]

[1]Può persistere per circa 30 giorni dopo l'iniezione.
[2]Manifestazioni reversibili di congestione.
[3]Transitorio.

Suini:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):
Reazione al sito di inoculo[1,2], Fibrosi al sito di inoculo[1], Emorragia al sito di inoculo[1], Edema al sito di inoculo[1]

[1]Può persistere per circa 30 giorni dopo l'iniezione.
[2]Manifestazioni reversibili di congestione.

Ovini:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):
Disagio[1]

[1]Transitorio, si risolve entro pochi minuti: scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, indietreggiamento.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un prodotto. Se dovessero manifestarsi effetti indesiderati, compresi quelli non menzionati in questo foglietto illustrativo, o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne in primo luogo il medico veterinario. È inoltre possibile segnalare eventuali eventi avversi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizzando i recapiti riportati alla fine di questo foglietto o tramite il sistema nazionale di segnalazione: {dati del sistema nazionale}.

8. Posologia per ciascuna specie, via(e) e modalità di somministrazione

Bovini:
2,5 mg di tulatromicina per kg di peso corporeo (pari a 1 ml di medicinale veterinario/40 kg di peso corporeo).

Una singola somministrazione sottocutanea. Per il trattamento di bovini di oltre 300 kg di peso corporeo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 7,5 ml in un punto di inoculo.

Suini:
2,5 mg di tulatromicina per kg di peso corporeo (pari a 1 ml di medicinale veterinario/40 kg di peso corporeo).

Una singola somministrazione intramuscolare nel collo. Per il trattamento di suini di oltre 80 kg, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 2 ml in un punto di inoculo.

Ovini:
2,5 mg di tulatromicina per kg di peso corporeo (pari a 1 ml di medicinale veterinario/40 kg di peso corporeo).

Una singola somministrazione intramuscolare nel collo.

9. Raccomandazioni per una corretta somministrazione

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento deve essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, la cui somministrazione deve essere continuata fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Per assicurare un corretto dosaggio, determinare il peso corporeo con la massima accuratezza possibile.. Qualora sia necessario prelevare più volte il preparato dallo stesso flacone, si consiglia l'uso di siringhe multidose o con ago aspirante onde prevenire la perforazione eccessiva del tappo.

10. Tempi di attesa

Bovini (carni e frattaglie): 22 giorni.

Suini (carni e frattaglie): 13 giorni.

Ovini (carni e frattaglie): 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei due mesi prima della data prevista del parto.

11. Precauzioni speciali per la conservazione

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta, dopo Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

12. Precauzioni speciali per lo smaltimento

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato. Queste misure servono a salvaguardare l'ambiente.

Chiedere al proprio medico veterinario o farmacista come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno.

13. Classificazione dei medicinali veterinari

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

14. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio e confezioni

EU/2/03/041/001-005

Confezioni:
Scatola di cartone contenente un flaconcino da 20 ml.
Scatola di cartone contenente un flaconcino da 50 ml.
Scatola di cartone contenente un flacone da 100 ml.
Scatola di cartone contenente un flacone da 250 ml.
Scatola di cartone contenente un flacone da 500 ml.

Il flacone da 500 ml non deve essere utilizzato per suini e ovini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

15. Data dell'ultima revisione del foglietto illustrativo

{MM/AAAA}

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione (*https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it*).

16. Recapiti

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e recapiti per la segnalazione di sospette reazioni avverse:
Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Belgio

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

Република България
Тел: +359 888 51 30 30
zoetisromania@zoetis.com

Česká republika
Tel: +420 257 101 111
infovet.cz@zoetis.com

Danmark
Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

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

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

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

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

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

Hrvatska
Tel: +385 1 6441 462
pv.westernbalkans@zoetis.com

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

Ísland
Sími: +354 540 8000
icepharma@icepharma.is

Italia
Tel: +39 06 3366 8111
farmacovigilanza.italia@zoetis.com

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

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

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

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

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

Fabbricante responsabile del rilascio dei lotti:
Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/n°
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
Spagna

17. Altre informazioni

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza di tre gruppi aminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. I macrolidi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina è efficace *in vitro* contro *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, nonché contro *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica,* i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del bovino e del suino, rispettivamente. È stato evidenziato un aumento dei valori della concentrazione minima inibitoria (MIC) per alcuni isolati di *Histophilus somni* e *Actinobacillus pleuropneumoniae.* L'attività *in vitro* contro *Dichelobacter nodosus (vir)*, il batterio patogeno più comunemente associato con la pododermatite infettiva negli ovini (pedaina), è stata dimostrata.

La tulatromicina possiede inoltre un'attività *in vitro* nei confronti di *Moraxella bovis*, il batterio patogeno più comunemente associato con la cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK).

L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *M. haemolytica, P. multocida* e *H. somni* di origine respiratoria bovina e *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, pari a ≤16 mcg/ml sensibile e ≥64 mcg/ml resistente. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a ≤64 mcg/ml. Il CLSI ha anche pubblicato i breakpoint clinici per la tulatromicina sulla base di un metodo di diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4ª ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare gli agenti antibatterici nei confronti delle specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere intrinseca o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile, se associata con transposoni, plasmidi, elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e antinfiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofili) sia di bovini che di suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e antinfiammatorio lipoxin A4.

Nel bovino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via sottocutanea in dose unica da 2,5 mg/kg di peso vivo è caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,5 mcg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 90 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 11 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione sottocutanea nel bovino è risultata circa del 90%.

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 mcg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell'88%.

Negli ovini, il profilo farmacocinetico della tulatromicina, somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo, ha raggiunto una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di 1,19 mcg/ml in circa 15 minuti dopo la somministrazione (T_{max}) e aveva una emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 69,7 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è circa 60-75%. Dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) è risultato pari a 31,7 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare negli ovini è risultata del 100%.

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

1. Denominazione del medicinale veterinario

Draxxin 25 mg/ml soluzione iniettabile per suini

2. Composizione

Ogni ml contiene:

Sostanza attiva:
Tulatromicina 25 mg

Eccipiente:
Monotioglicerolo 5 mg

Soluzione iniettabile limpida da incolore a leggermente gialla.

3. Specie di destinazione

Suino

4. Indicazioni per l'uso

Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di impiegare il prodotto. Il medicinale veterinario deve essere utilizzato solo se si prevede che i suini sviluppino la malattia entro 2-3 giorni.

5. Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o a uno degli eccipienti.

6. Avvertenze speciali

Avvertenze speciali:
È stata dimostrata resistenza crociata tra tulatromicina e altri macrolidi nei patogeni bersaglio. L'uso del medicinale veterinario deve essere attentamente valutato quando i test di sensibilità hanno evidenziato resistenza alla tulatromicina poiché la sua efficacia potrebbe essere ridotta. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con un simile maccanismo d'azione come altri macrolidi o lincosamidi.

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:
L'uso del prodotto deve basarsi sull'identificazione e sui test di sensibilità dei patogeni bersaglio. Se ciò non fosse possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche e sulla conoscenza della sensibilità dei patogeni bersaglio a livello aziendale o a livello locale/regionale. L'uso del prodotto deve essere conforme alle politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.
Un antibiotico con un rischio inferiore di selezione della resistenza antimicrobica (categoria AMEG inferiore) dovrebbe essere utilizzato per il trattamento di prima linea laddove i test di sensibilità suggeriscano la probabile efficacia di questo approccio.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità, si deve tempestivamente somministrare un trattamento appropriato.

Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:
La tulatromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.
La tulatromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la cute comportando, ad esempio, arrossamento della cute (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di autosomministrazione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di un'esposizione accidentale (riconosciuta, ad esempio, da prurito, difficoltà respiratoria, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento adeguato. Rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Gravidanza e allattamento:
La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto beneficio-rischio del veterinario responsabile. Studi di laboratorio sui ratti e sui conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici, maternotossici.

Interazione con altri medicinali veterinari e altre forme di interazione:
Nessuna nota.

Sovradosaggio:
Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. Se il punto di inoculo era localizzato nella zampa posteriore, è stata rilevata anche zoppia.

Incompatibilità principali:
In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

7. Eventi avversi

Suini:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):
Reazione al sito di inoculo[1,2], Fibrosi al sito di inoculo[1], Emorragia al sito di inoculo[1], Edema al sito di inoculo[1]

[1]Può persistere per circa 30 giorni dopo l'iniezione.
[2]Manifestazioni reversibili di congestione.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un prodotto. Se dovessero manifestarsi effetti indesiderati, compresi quelli non menzionati in questo foglietto illustrativo, o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne

in primo luogo il medico veterinario. È inoltre possibile segnalare eventuali eventi avversi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizzando i recapiti riportati alla fine di questo foglietto o tramite il sistema nazionale di segnalazione: {dati del sistema nazionale}.

8. Posologia per ciascuna specie, via(e) e modalità di somministrazione

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso corporeo (pari a 1 ml di medicinale veterinario/10 kg di peso corporeo) nel collo.

Per il trattamento di suini di oltre 40 kg, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 4 ml in un punto di inoculo.

9. Raccomandazioni per una corretta somministrazione

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento deve essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, la cui somministrazione deve essere continuata fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Per assicurare un corretto dosaggio, determinare il peso corporeo con la massima accuratezza possibile. Qualora sia necessario prelevare più volte il preparato dallo stesso flacone, si consiglia l'uso di siringhe multidose o con ago aspirante onde prevenire la perforazione eccessiva del tappo.

10. Tempi di attesa

Carni e frattaglie: 13 giorni.

11. Precauzioni speciali per la conservazione

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta, dopo Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

12. Precauzioni speciali per lo smaltimento

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato. Queste misure servono a salvaguardare l'ambiente.

Chiedere al proprio medico veterinario o farmacista come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno.

13. Classificazione dei medicinali veterinari

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

14. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio e confezioni

EU/2/03/041/006-008

Confezioni:
Scatola di cartone contenente un flaconcino da 50 ml.
Scatola di cartone contenente un flacone da 100 ml.
Scatola di cartone contenente un flacone da 250 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

15. Data dell'ultima revisione del foglietto illustrativo

{MM/AAAA}

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione (https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it).

16. Recapiti

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e recapiti per la segnalazione di sospette reazioni avverse:
Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Belgio

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

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

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

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

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

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

Hrvatska
Tel: +385 1 6441 462
pv.westernbalkans@zoetis.com

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

Ísland
Sími: +354 540 8000
icepharma@icepharma.is

Italia
Tel: +39 06 3366 8111
farmacovigilanza.italia@zoetis.com

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

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

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

Fabbricante responsabile del rilascio dei lotti:
Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/n°
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
Spagna

17. Altre informazioni

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza di tre gruppi aminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. I macrolidi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina è efficace *in vitro* contro *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica,* i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del suino. È stato evidenziato un aumento dei valori della concentrazione minima inibitoria (MIC) per alcuni isolati di *Actinobacillus pleuropneumoniae.*

L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, pari a ≤16 mcg/ml sensibile e ≥64 mcg/ml resistente. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a ≤64 mcg/ml. Il CLSI ha anche pubblicato i breakpoint clinici per la tulatromicina sulla base di un metodo di diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4ª ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare agenti antibatterici nei confronti delle specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere intrinseca o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile, se associata con i transposoni, plasmidi, elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e antinfiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofili) dei suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e antinfiammatorio lipoxin A4.

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 mcg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell'88%.