

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Draxxin 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, til storfe, gris og sau

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

### Virkestoff:

Tulatromycin 100 mg

### Hjelpestoffer:

| Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler | Kvantitativt innhold dersom denne informasjonen er avgjørende for riktig administrasjon av preparatet |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monotioglyserol                                            | 5 mg                                                                                                  |
| Propylenglykol                                             |                                                                                                       |
| Sitronsyre                                                 |                                                                                                       |
| Saltsyre                                                   |                                                                                                       |
| Natriumhydroksid                                           |                                                                                                       |
| Vann til injeksjonsvæsker                                  |                                                                                                       |

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

## 3. KLINISK INFORMASJON

### 3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Storfe, gris og sau

### 3.2 Indikasjoner for bruk hos hver mållart

#### Storfe:

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner i storfe forårsaket av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Det må ha blitt konstatert sykdom i gruppen før produktet brukes.

Behandling av infeksiøs bovin keratokonjunktivitt (IBK) forårsaket av tulatromycinfølsom *Moraxella bovis*.

#### Gris:

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner i griser forårsaket av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Det må ha blitt konstatert sykdom i gruppen før produktet brukes. Preparatet skal kun brukes til griser som forventes å vise sykdomstegn i løpet av 2–3 dager.

#### Sau:

Behandling av tidlige stadier av infeksiøs pododermatitt (fotråde) forårsaket av virulent *Dichelobacter nodosus* som krever systemisk behandling.

### **3.3 Kontraindikasjoner**

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for makrolidantibiotika eller noen av hjelpestoffene.

### **3.4 Særlige advarsler**

Kryssresistens er vist mellom tulatromycin og andre makrolider i målpatogenet/målpatogenene. Bruk av preparatet bør nøye vurderes når følsomhetstesting har vist resistens mot tulatromycin, fordi effekten kan være redusert. Skal ikke gis samtidig med andre antibiotika med samme virkningsmekanisme, som for eksempel andre makrolider og linkosamider.

#### Sau:

Effekten av antimikrobiell behandling av fotrâte kan reduseres av andre faktorer, som våte omgivelser, samt dårlig gårdsdrift. Behandling av fotrâte skal derfor gjøres sammen med andre virkemidler i besetningen, for eksempel å sørge for tørre omgivelser.

Antimikrobiell behandling av godartet fotrâte anses ikke som riktig behandlingsmetode. Tulatromycin viste begrenset effekt hos sauer med alvorlige kliniske symptomer eller kronisk fotrâte, og skal derfor kun gis i tidlige stadier av fotrâte.

### **3.5 Særlige forholdsregler for bruk**

#### Særlige forholdsregler for sikker bruk hos mållartene:

Bruk av produktet bør være basert på identifikasjon og mottakelighetstesting av målpatogenet/målpatogenene. Hvis dette ikke er mulig, bør behandlingen baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om mottakelighet for målpatogenet/målpatogenene på gårdsnivå, eller på lokalt/regionalt nivå.

Bruk av produktet bør være i samsvar med offisielle, nasjonale og regionale retningslinjer for antimikrobielle midler.

Et antibiotikum med lavere risiko for seleksjon av antimikrobiell resistens (lavere AMEG-kategori) bør brukes som førstelinjebehandling der følsomhetstesting antyder sannsynlig effekt av denne tilnærmingen.

Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

#### Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Tulatromycin er irriterende for øynene. Ved utilsiktet eksponering av øynene, skal disse straks skylles med rent vann.

Tulatromycin kan gi opphav til sensibilisering ved kontakt med huden, som resulterer i f.eks. rødhet i huden (erytem) og/eller dermatitt. Ved utilsiktet søl på hud, skal det aktuelle området vaskes umiddelbart med såpe og vann.

Vask hendene etter bruk.

Ved utilsiktet egeninjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Hvis det er mistanke om en overfølsomhetsreaksjon etter utilsiktet eksponering (gjenkjent av f.eks. kløe, pustevansker, elveblest, hevelse i ansiktet, kvalme, oppkast), bør passende behandling gis. Søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

### Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

### **3.6 Bivirkninger**

#### Storfe:

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Svært vanlige<br>(> 1 dyr / 10 behandlede dyr): | Hevelse på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , fibrose på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , blødning på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , ødem på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , reaksjon på injeksjonsstedet <sup>2</sup> , smerte på injeksjonsstedet <sup>3</sup> |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>1</sup>Kan vare i opptil 30 dager.

<sup>2</sup>Reversible forandringer i kongestion

<sup>3</sup>Forbigående.

#### Gris:

|                                                 |                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Svært vanlige<br>(> 1 dyr / 10 behandlede dyr): | Reaksjon på injeksjonsstedet <sup>1,2</sup> , fibrose på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , blødning på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , ødem på injeksjonsstedet <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>1</sup>Kan vare i opptil 30 dager.

<sup>2</sup>Reversible forandringer i kongestion

#### Sau:

|                                                 |                     |
|-------------------------------------------------|---------------------|
| Svært vanlige<br>(> 1 dyr / 10 behandlede dyr): | Ubehag <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------------|---------------------|

<sup>1</sup>Forbigående, opphører i løpet av noen få minutter: hoderisting, gnidning av injeksjonsstedet, rygge vek.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se pakningsvedlegget for respektive kontaktinformasjon.

### **3.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging**

Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær. Laboratoriestudier gjort på mus og kaniner har ikke vist tegn på teratogene, føtotoxiske eller maternotoksiske effekter.

### **3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen kjente.

### **3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering**

#### Storfe:

Subkutan bruk.

Det gis en subkutan engangsinjeksjon med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml per 40 kg). Ved behandling av storfe over 300 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 7,5 ml på ett sted.

#### Gris:

Intramuskulær bruk.

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i halsmuskulaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml per 40 kg).

Ved behandling av griser over 80 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 2 ml på ett sted.

Ved luftveisinfeksjoner anbefales det å behandle dyrene tidlig i sykdomsforløpet, og deretter vurdere effekten av behandlingen i løpet av de neste 48 timene. Dersom de kliniske symptomene på luftveisinfeksjon vedvarer eller forverrer seg, eller dersom tilbakefall inntreffer, bør det skiftes til annen type antibiotika og behandles til symptomene er forsvunnet.

#### Sau:

Intramuskulær bruk.

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i halsmuskulaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml per 40 kg).

For å kunne dosere korrekt er det viktig at dyrets kroppsvekt fastslås med så stor nøyaktighet som mulig. Ved uttak av gjentatte doser fra flasken anbefales det å bruke en separat opptrekkskanyle eller en automatsprøyte for å unngå overdreven perforering av gummipropen.

### **3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)**

Hos storfe vil tre, fem eller ti ganger anbefalt dose gi forbigående symptomer knyttet til ubehag fra injeksjonsstedet, som for eksempel rastløshet, hoderisting, skraping med foten i bakken og kortvarig nedsatt fôrintak. Lavgradig myocardial degenerasjon har blitt observert hos storfe som har fått fem til seks ganger anbefalt dose.

Hos unge griser på ca. 10 kg, som fikk tre eller fem ganger den terapeutiske dosen ble det observert forbigående symptomer knyttet til ubehag fra injeksjonsstedet, som for eksempel høylydt skriking og rastløshet. Halthet forekom også dersom injeksjonen ble gitt i et bakben.

Hos lam (ca. 6 uker gamle) ble det ved tre eller fem ganger anbefalt dose, observert forbigående symptomer knyttet til ubehag fra injeksjonsstedet, som for eksempel rygging, hoderisting, gnidning av injeksjonsstedet, legge seg ned og reise seg opp igjen, breking.

### **3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens**

Ikke relevant.

### **3.12 Tilbakeholdelsestider**

Storfe (Slakt): 22 dager.

Gris (Slakt): 13 dager.

Sau (Slakt): 16 dager.

Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til human konsum.

Drektige dyr som skal produsere melk til human konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

## **4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON**

### **4.1 ATCvet-kode: QJ01FA94**

## 4.2 Farmakodynamikk

Tulatromycin er et semisyntetisk makrolid antibiotikum med opprinnelse i et fermenteringsprodukt. Det skiller seg fra mange andre makrolider gjennom å ha en lang virkningstid, noe som delvis kommer av dets tre aminogrupeer. Tulatromycin er derfor plassert i den kjemiske undergruppen triamilider.

Makrolider er bakteriostatisk virkende antibiotika som inhiberer essensielle proteinsynteser gjennom å selektivt binde seg til bakterienes ribosomale RNA. Der stimulerer de til spalting av peptidyl-tRNA fra ribosomene under translokasjonsprosessen.

Tulatromycin har *in vitro* effekt mot *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* samt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* dvs. de patogene bakterier som oftest er årsak til luftveisinfeksjoner hos henholdsvis storfe og gris. Hos noen isolater av *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae* er det funnet forhøyede verdier av minste hemmende konsentrasjon, (MIC-verdier, minimum inhibitory concentration). *In vitro* effekt mot *Dichelobacter nodosus* (*vir*), dvs. den patogene bakterien som oftest er årsak til infeksjons pododermatitt (fotråde) hos sau, er påvist.

Tulatromycin har også effekt *in vitro* mot *Moraxella bovis*, den patogene bakterien som oftest er årsak til infeksjons bovin keratokonjunktivitt (IBK).

CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) har definert kliniske brytningspunkter for tulatromycin mot *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni* som stammer fra luftveiene hos storfe og *P. multocida* og *B. bronchiseptica* som stammer fra luftveiene hos gris ved  $\leq 16$  mikrogram/ml for følsomhet og  $\geq 64$  mikrogram/ml for resistens. For *A. pleuropneumoniae* som stammer fra luftveiene hos gris er brytningspunkt for følsomhet satt ved  $\leq 64$  mikrogram/ml. CLSI har også publisert kliniske brytningspunkter for tulatromycin basert på en diskdiffusjonsmetode (CLSI dokument VET08, 4. utgave, 2018). Det foreligger ingen kliniske brytningspunkter for *H. parasuis*. Verken EUCAST eller CLSI har utviklet standardmetoder for testing av antibakterielle midler mot veterinære *Mycoplasma*-arter, og dermed er det ikke definert noen tolkningskriterier.

Makrolidresistens kan utvikles gjennom mutasjoner i genene som koder for ribosomal RNA (rRNA) eller noen av de ribosomale proteinene; ved enzymmodifikasjon (metylering) av det spesifikke 23S rRNA, noe som generelt gir opphav til kryssresistens med linkosamider og gruppe B-streptograminer (MLS<sub>B</sub> resistens); ved enzymatisk inaktivering; eller ved makrolid effluks. MLS<sub>B</sub> resistens kan være arvelig eller induserbar. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan være overførbart i forbindelse med transposomer, plasmider, integrative og konjugative elementer. Videre økes *Mycoplasmas* genomiske plastisitet av den horisontale overføringen av store kromosomfragmenter.

I tillegg til de antimikrobielle egenskapene har tulatromycin vist immunmodulerende og antiinflammatorisk effekt i eksperimentelle studier. I polymorfnukleære celler (PMN; nøytrofiler) fra både storfe og gris induserer tulatromycin apoptose (programmert celledød) og fjerning av apoptotiske celler ved hjelp av makrofager. Det reduserer produksjonen av de proinflammatoriske mediatorene leukotrien B4 og CXCL-8 og induserer produksjon av det antiinflammatoriske og pro-oppløselige lipidlipoksin A4.

## 4.3 Farmakokinetikk

Hos storfe karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en subkutan engangs-dose på 2,5 mg tulatromycin per kg levende vekt av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasma-konsentrasjon ( $C_{max}$ ) er på ca. 0,5 mikrogram/ml og oppnås ca. 30 min. etter at injeksjonen er gitt ( $T_{max}$ ). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at stoffet akkumuleres i betydelig grad i nøytrofile blodlegemer og i alveolære makrofager. *In vivo* konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av

en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma på ca. 90 timer. Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40% og distribusjonsvolumet ved steady-state ( $V_{ss}$ ) etter intravenøs administrasjon er 11 l/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos storfe er ca. 90% etter subkutan administrasjon.

Hos gris karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangs-dose på 2,5 mg tulatromycin per kg levende vekt av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasma-konsentrasjon ( $C_{max}$ ) er på ca. 0,6 mikrogram/ml og oppnås ca. 30 min. etter at injeksjonen er gitt ( $T_{max}$ ). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at stoffet akkumuleres i betydelig grad i nøytrofile blodlegemer og i alveolære makrofager. *In vivo* konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma på ca. 91 timer. Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40% og distribusjonsvolumet ved steady-state ( $V_{ss}$ ) etter intravenøs administrasjon er 13,2 l/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos gris er ca. 88 % etter intramuskulær administrasjon.

Hos sau gir den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt, en maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) på 1,19 mikrogram/ml som oppnås ca. 15 min. etter at injeksjonen er gitt ( $T_{max}$ ), og en halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på ca. 69,7 timer. Proteinbindingsgraden er ca. 60-75 % og distribusjonsvolumet ved steady-state ( $V_{ss}$ ) etter intravenøs administrasjon er 31,7 l/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos sau er 100 % etter intramuskulær administrasjon.

## **5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **5.1 Relevante uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

### **5.2 Holdbarhet**

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager.

### **5.3 Oppbevaringsbetingelser**

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **5.4 Indre emballasje, type og sammensetning**

Type I hetteglass med propp av klorbutylgummi med belegg av fluorpolymer og aluminiumsforsegling

Pakningsstørrelser:

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 20 ml.

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 50 ml.

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 100 ml.

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 250 ml.

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 500 ml.

500 ml hetteglass skal ikke brukes til gris og sau

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater**

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

## **6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zoetis Belgium

## **7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.11.2003.

## **9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN**

{MM/ÅÅÅÅ}

## **10. RESEPTSTATUS**

Preparat underlagt reseptplikt.

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).



## 1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Draxxin 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, til gris

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

### Virkestoff:

Tulatromycin 25 mg

### Hjelpestoffer:

| Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler | Kvantitativt innhold dersom denne informasjonen er avgjørende for riktig administrasjon av preparatet |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monotioglyserol                                            | 5 mg                                                                                                  |
| Propylenglykol                                             |                                                                                                       |
| Sitronsyre                                                 |                                                                                                       |
| Saltsyre                                                   |                                                                                                       |
| Natriumhydroksid                                           |                                                                                                       |
| Vann til injeksjonsvæsker                                  |                                                                                                       |

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

## 3. KLINISK INFORMASJON

### 3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Gris.

### 3.2 Indikasjoner for bruk hos hver målart

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner i gris forårsaket av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Det må ha blitt konstatert sykdom i gruppen før produktet brukes. Preparatet skal kun brukes til griser som forventes å vise sykdomstegn i løpet av 2–3 dager.

### 3.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for makrolidantibiotika eller noen av hjelpestoffene.

### 3.4 Særlige advarsler

Kryssresistens er vist mellom tulatromycin og andre makrolider i målpatogenet(e). Bruk av preparatet bør nøye vurderes når følsomhetstesting har vist resistens mot tulatromycin, fordi effekten kan reduseres. Skal ikke gis samtidig med andre antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme, som for eksempel makrolider og linkosamider.

### 3.5 Særlige forholdsregler for bruk

### Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

Bruk av produktet bør være basert på identifikasjon og mottakelighetstesting av målpatogenet/målpatogenene. Hvis dette ikke er mulig, bør behandlingen baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om mottakelighet for målpatogenet/målpatogenene på gårdsnivå, eller på lokalt/regionalt nivå.

Bruk av produktet bør være i samsvar med offisielle, nasjonale og regionale retningslinjer for antimikrobielle midler.

Et antibiotikum med lavere risiko for seleksjon av antimikrobiell resistens (lavere AMEG-kategori) bør brukes som førstelinjebehandling der følsomhetstesting antyder sannsynlig effekt av denne tilnærmingen.

Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

### Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Tulatromycin er irriterende for øynene. Ved utilsiktet eksponering av øynene, skal disse straks skylles med rent vann.

Tulatromycin kan gi opphav til sensibilisering ved kontakt med huden, som resulterer i f.eks. rødhet i huden (erytem) og/eller dermatitt. Ved utilsiktet søl på hud, skal det aktuelle området vaskes umiddelbart med såpe og vann.

Vask hendene etter bruk.

Ved utilsiktet egeninjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Hvis det er mistanke om en overfølsomhetsreaksjon etter utilsiktet eksponering (gjenkjent av f.eks. kløe, pustevansker, elveblest, hevelse i ansiktet, kvalme, oppkast), bør passende behandling gis. Søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

### Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

## **3.6 Bivirkninger**

Gris:

|                                                 |                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Svært vanlige<br>(> 1 dyr / 10 behandlede dyr): | Reaksjon på injeksjonsstedet <sup>1,2</sup> , fibrose på injeksjonsstedet <sup>1</sup> ,<br>blødning på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , ødem på injeksjonsstedet <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>1</sup>Kan vare i opptil 30 dager.

<sup>2</sup>Reversible forandringer i kongestion

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se pakningsvedlegget for respektive kontaktinformasjon.

## **3.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging**

Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær. Laboratoriestudier gjort på mus og kaniner har ikke vist tegn på teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske effekter.

### **3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen kjente.

### **3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering**

Intramuskulær bruk.

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i nakkemuskulaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg levende vekt (tilsvarende 1 ml per 10 kg).

Ved behandling av griser over 40 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 4 ml på ett sted.

I forbindelse med alle luftveisinfeksjoner anbefales det å behandle dyrene tidlig i sykdomsforløpet, og deretter vurdere effekten av behandlingen i løpet av de neste 48 timene. Dersom de kliniske symptomene på luftveisinfeksjon vedvarer eller forverrer seg, eller dersom tilbakefall inntreffer, bør det skiftes til annen type antibiotika og behandles til symptomene er forsvunnet.

For å kunne dosere korrekt er det viktig at dyrets kroppsvekt fastslås med så stor nøyaktighet som mulig. Ved uttak av gjentatte doser fra flasken anbefales det å bruke en separat opptrekkskanyle eller en automatsprøyte for å unngå overdreven perforering av gummiproppen.

### **3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)**

Hos unge griser på ca. 10 kg, som fikk tre eller fem ganger den terapeutiske dosen ble det observert forbigående symptomer knyttet til ubehag fra injeksjonsstedet, som for eksempel høylydt skriking og rastløshet. Halthet forekom også dersom injeksjonen ble gitt i et bakben.

### **3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens**

Ikke relevant.

### **3.12 Tilbakeholdelsestider**

Slakt: 13 dager.

## **4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON**

### **4.1 ATCvet-kode: QJ01FA94**

### **4.2 Farmakodynamikk**

Tulatromycin er et semisyntetisk makrolid antibiotikum med opprinnelse i et fermenteringsprodukt. Det skiller seg fra mange andre makrolider gjennom å ha en lang virkningstid, noe som delvis kommer av dets tre aminogrupeer. Tulatromycin er derfor plassert i den kjemiske undergruppen triamilider.

Makrolider er bakteriostatisk virkende antibiotika som inhiberer essensielle proteinsynteser gjennom å selektivt binde seg til bakterienes ribosomale RNA. Der stimulerer de til spalting av peptidyl-tRNA fra ribosomene under translokasjonsprosessen.

Tulatromycin har *in vitro* effekt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* dvs. de patogene

bakterier som oftest er årsak til luftveisinfeksjoner hos gris. Hos noen isolater av *Actinobacillus pleuropneumoniae* er det funnet forhøyede verdier av minste hemmende konsentrasjon (MIC-verdier, minimum inhibitory concentration).

CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) har definert kliniske brytningspunkter for tulatromycin mot *P. multocida* og *B. bronchiseptica* som stammer fra luftveiene hos gris ved  $\leq 16$  mikrogram/ml for følsomhet og  $\geq 64$  mikrogram/ml for resistens. For *A. pleuropneumoniae* som stammer fra luftveiene hos gris er brytningspunkt for følsomhet satt ved  $\leq 64$  mikrogram/ml. CLSI har også publisert kliniske brytningspunkter for tulatromycin basert på en diskdiffusjonsmetode (CLSI dokument VET08, 4. utgave, 2018). Det foreligger ingen kliniske brytningspunkter for *H. parasuis*. Verken EUCAST eller CLSI har utviklet standardmetoder for testing av antibakterielle midler mot veterinære *Mycoplasma*-arter, og dermed er det ikke definert noen tolkningskriterier.

Makrolidresistens kan utvikles gjennom mutasjoner i genene som koder for ribosomal RNA (rRNA) eller noen av de ribosomale proteinene; ved enzymmodifikasjon (metylering) av det spesifikke 23S rRNA, noe som generelt gir opphav til kryssresistens med linkosamider og gruppe B-streptograminer (MLS<sub>B</sub> resistens); ved enzymatisk inaktivering; eller ved makrolid effluks. MLS<sub>B</sub> resistens kan være arvelig eller induserbar. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan være overførbart i forbindelse med transposomer, plasmider, integrative og konjugative elementer. Videre økes *Mycoplasmas* genomiske plastisitet av den horisontale overføringen av store kromosomfragmenter.

I tillegg til de antimikrobielle egenskapene har tulatromycin vist immunmodulerende og antiinflammatorisk effekt i eksperimentelle studier. I polymorfnukleære celler (PMN; nøytrofiler) fra gris induserer tulatromycin apoptose (programmert celledød) og fjerning av apoptotiske celler ved hjelp av makrofager. Det reduserer produksjonen av de proinflammatoriske mediatorene leukotrien B<sub>4</sub> og CXCL-8 og induserer produksjon av det antiinflammatoriske og pro-oppløselige lipidlipoksin A<sub>4</sub>.

### 4.3 Farmakokinetikk

Hos gris karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangs-dose på 2,5 mg tulatromycin per kg levende vekt av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasma-konsentrasjon ( $C_{\max}$ ) er på ca. 0,6 mikrogram/ml og oppnås ca. 30 min. etter at injeksjonen er gitt ( $T_{\max}$ ). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at stoffet akkumuleres i betydelig grad i nøytrofile blodlegemer og i alveolære makrofager. *In vivo* konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma på ca. 91 timer. Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40% og distribusjonsvolumet ved steady-state ( $V_{ss}$ ) etter intravenøs administrasjon er 13,2 l/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos gris er ca. 88% etter intramuskulær administrasjon.

## 5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 5.1 Relevante uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

### 5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager.

### 5.3 Oppbevaringsbetingelser

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

#### **5.4 Indre emballasje, type og sammensetning**

Type I hetteglass med klorbutylgummi med belegg av fluorpolymer og aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser:

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 50 ml.

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 100 ml.

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater**

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

### **6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zoetis Belgium

### **7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

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

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

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

### **8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.11.2003.

### **9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN**

{MM/ÅÅÅÅ}

### **10. RESEPTSTATUS**

Preparat underlagt reseptplikt.

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **VEDLEGG II**

### **ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ingen.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN****ESKE (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Draxxin 100 mg/ml Injeksjonsvæske, oppløsning

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Tulatromycin 100 mg/ml

**3. PAKNINGSSTØRRELSE**20 ml  
50 ml  
100 ml  
250 ml**4. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)**

Storfe, gris og sau.

**5. INDIKASJONER****6. TILFØRSELSVEIER**Storfe: Subkutan bruk.  
Gris og sau: Intramuskulær bruk.**7. TILBAKEHOLDESESTIDER**Tilbakeholdelsestider:  
Slakt:  
Storfe: 22 dager.  
Gris: 13 dager.  
Sau: 16 dager.Ikke godkjent for dyr som produserer melk til humant konsum.  
Drektige dyr som skal produsere melk til humant konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.**8. UTLØPSDATO**Exp. {mm/yyyy}  
Etter anbrudd bruk innen: 28 dager

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. TEKSTEN “LES PAKNINGSVEDLEGGET FØR BRUK”**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**11. TEKSTEN “TIL DYR”**

Til dyr.

**12. TEKSTEN “OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN”**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**13. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zoetis Belgium

**14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

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. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN****ESKE (500 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Draxxin 100 mg/ml Injeksjonsvæske, oppløsning

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Tulatromycin 100 mg/ml

**3. PAKNINGSTØRRELSE**

500 ml

**4. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)**

Storfe.

**5. INDIKASJONER****6. TILFØRSELSVEIER**

Subkutan bruk.

**7. TILBAKEHOLDELSESTIDER**

Tilbakeholdelsestid:

Slakt: 22 dager.

Ikke godkjent for dyr som produserer melk til humant konsum.

Drektige dyr som skal produsere melk til humant konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

**8. UTLØPSDATO**

Exp. {mm/yyyy}

Etter anbrudd bruk innen: 28 dager

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>10. TEKSTEN “LES PAKNINGSVEDLEGGET FØR BRUK”</b> |
|-----------------------------------------------------|

Les pakningsvedlegget før bruk.

|                              |
|------------------------------|
| <b>11. TEKSTEN “TIL DYR”</b> |
|------------------------------|

Til dyr.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>12. TEKSTEN “OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN”</b> |
|--------------------------------------------------------|

Oppbevares utilgjengelig for barn.

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>13. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|-----------------------------------------------------------|

Zoetis Belgium

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)</b> |
|---------------------------------------------------|

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

|                              |
|------------------------------|
| <b>15. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot {nummer}

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN****ESKE (50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Draxxin 25 mg/ml Injeksjonsvæske, oppløsning

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Tulatromycin 25 mg/ml

**3. PAKNINGSSTØRRELSE**50 ml  
100 ml  
250 ml**4. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)**

Gris.

**5. INDIKASJONER****6. TILFØRSELSVEIER**

Intramuskulær bruk.

**7. TILBAKEHOLDELSESTIDER**Tilbakeholdelsestid:  
Slakt: 13 dager.**8. UTLØPSDATO**Exp. {mm/yyyy}  
Etter anbrudd bruk innen: 28 dager**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. TEKSTEN “LES PAKNINGSVEDLEGGET FØR BRUK”**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**11. TEKSTEN “TIL DYR”**

Til dyr.

**12. TEKSTEN “OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN”**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**13. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zoetis Belgium

**14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

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

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

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

**15. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN****HETTEGLASS (100 ml / 250 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Draxxin 100 mg/ml Injeksjonsvæske, oppløsning.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Tulatromycin 100 mg/ml

**3. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)**

Storfe, gris og sau.

**4. TILFØRSELSVEIER**

Storfe: s.c.

Gris og sau: i.m.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**5. TILBAKEHOLDELSESTIDER**

Tilbakeholdelsestider:

Slakt:

Storfe: 22 dager.

Gris: 13 dager.

Sau: 16 dager.

Ikke godkjent for dyr som produserer melk til human konsum.

Drektige dyr som skal produsere melk til human konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

**6. UTLØPSDATO**

Exp. {mm/yyyy}

Etter anbrudd, bruk innen 28 dager. Bruk innen...

**7. OPPBEVARINGSBETINGELSER****8. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zoetis Belgium

|                                |
|--------------------------------|
| <b>9.    PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|--------------------------------|

Lot {nummer}



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN****HETTEGLASS (500 ml)****3. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Draxxin 100 mg/ml Injeksjonsvæske, oppløsning

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Tulatromycin 100 mg/ml

**3. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)**

Storfe.

**4. TILFØRSELSVEIER**

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**5. TILBAKEHOLDESESTIDER**

Tilbakeholdelsestid:

Slakt: 22 dager.

Ikke godkjent for dyr som produserer melk til humant konsum.

Drektige dyr som skal produsere melk til humant konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

**6. UTLØPSDATO**

Exp. {mm/yyyy}

Etter anbrudd, bruk innen 28 dager. Bruk innen...

**7. OPPBEVARINGSBETINGELSER****8. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zoetis Belgium

|                                |
|--------------------------------|
| <b>9.    PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|--------------------------------|

Lot {nummer}

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN****HETTEGLASS (100 ml / 250 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Draxxin 25 mg/ml Injeksjonsvæske, oppløsning

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Tulatromycin 25 mg/ml

**3. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)**

Gris.

**4. TILFØRSELSVEIER**

Intramuskulær bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**5. TILBAKEHOLDELSESTIDER**

Tilbakeholdelsestid:

Slakt: 13 dager.

**6. UTLØPSDATO**

Exp. {mm/yyyy}

Etter anbrudd, bruk innen 28 dager. Bruk innen...

**7. OPPBEVARINGSBETINGELSER****8. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zoetis Belgium

**9. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASS (20 ml / 50 ml)**

**1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Draxxin

**2. KVANTITATIVE OPPLYSNINGER OM VIRKESTOFFENE**

Tulatromycin 100 mg/ml

**3. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

**4. UTLØPSDATO**

Exp. {mm/yyyy}

Etter anbrudd, bruk innen for 28 dager. Bruk innen...

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASS (50 ml)**

**1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Draxxin

**2. KVANTITATIVE OPPLYSNINGER OM VIRKESTOFFENE**

Tulatromycin 25 mg/ml

**3. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot {nummer}

**4. UTLØPSDATO**

Exp. {mm/yyyy}

Etter anbrudd, bruk innen 28 dager. Bruk innen...

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## PAKNINGSVEDLEGG

### 1. Veterinærpreparatets navn

Draxxin 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe, gris og sau.

### 2. Innholdsstoffer

Hver ml inneholder:

**Virkestoff:**

Tulatromycin 100 mg

**Hjelpestoff:**

Monotioglyserol 5 mg

Klar, fargeløs til svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning.

### 3. Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Storfe, gris og sau.

### 4. Indikasjoner for bruk

**Storfe**

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner forårsaket av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Det må ha blitt konstatert sykdom i gruppen før produktet benyttes.

Behandling av infeksjons bovin keratokonjunktivitt (IBK) forårsaket av tulatromycinfølsom *Moraxella bovis*.

**Gris**

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner forårsaket av isolat av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Det må ha blitt konstatert sykdom i gruppen før produktet brukes. Preparatet skal kun brukes til griser som forventes å vise sykdomstegn i løpet av 2–3 dager.

**Sau**

Behandling av tidlige stadier av infeksjons pododermatitt (fotråde) forårsaket av virulent *Dichelobacter nodosus* som krever systemisk behandling.

### 5. Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for makrolidantibiotika eller noen av hjelpestoffene.

### 6. Særlige advarsler

Særlige advarsler:

Kryssresistens er vist mellom tulatromycin og andre makrolider i målpatogenet(e). Bruk av preparatet bør nøye vurderes når følsomhetstesting har vist resistens mot tulatromycin, fordi effekten kan

reduseres. Skal ikke gis samtidig med andre antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme, som for eksempel makrolider og linkosamider.

#### Sau:

Effekten av antimikrobiell behandling av fotråte kan reduseres av andre faktorer, som våte omgivelser, samt dårlig gårdsdrift. Behandling av fotråte skal derfor gjøres sammen med andre virkemidler i besetningen, for eksempel å sørge for tørre omgivelser.

Antimikrobiell behandling av godartet fotråte anses ikke som riktig behandlingsmåte. Tulatromycin viste begrenset effekt hos sauer med alvorlige kliniske tegn eller kronisk fotråte, og skal derfor kun gis i tidlige stadier av fotråte.

#### Særlige forholdsregler for sikker bruk hos mållartene:

Bruk av produktet bør være basert på identifikasjon og mottakelighetstesting av målpatogenet/målpatogenene. Hvis dette ikke er mulig, bør behandlingen baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om mottakelighet for målpatogenene på gårdsnivå, eller på lokalt/regionalt nivå. Bruk av produktet bør være i samsvar med offisielle, nasjonale og regionale retningslinjer for antimikrobielle midler.

Et antibiotikum med lavere risiko for seleksjon av antimikrobiell resistens (lavere AMEG-kategori) bør brukes som førstelinjebehandling der følsomhetstesting antyder sannsynlig effekt av denne tilnærmingen.

Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

#### Særlige forholdsregler for personen som håndterer preparatet:

Tulatromycin er irriterende for øynene. Ved utilsiktet eksponering av øynene, skal disse straks skylles med rent vann.

Tulatromycin kan gi opphav til sensibilisering ved kontakt med huden, som resulterer i f.eks. rødhet i huden (erytem) og/eller dermatitt. Ved utilsiktet søl på hud, skal det aktuelle området vaskes umiddelbart med såpe og vann.

Vask hendene etter bruk.

Ved utilsiktet egeninjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Hvis det er mistanke om en overfølsomhetsreaksjon etter utilsiktet eksponering (gjenkjent av f.eks. kløe, pustevansker, elveblest, hevelse i ansiktet, kvalme, oppkast), bør passende behandling gis. Søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

#### Drektighet og diegiving:

Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær. Laboratoriestudier gjort på mus og kaniner har ikke vist tegn på teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske effekter.

#### Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Ingen kjente.

#### Overdosering:

Hos storfe vil tre, fem eller ti ganger anbefalt dose gi forbigående symptomer knyttet til ubehag fra injeksjonsstedet, som for eksempel rastløshet, hoderisting, skraping med foten i bakken og kortvarig nedsatt fôrinntak. Lavgradig myocardial degenerasjon har blitt observert hos storfe som har fått fem til seks ganger anbefalt dose.

Hos unge griser på ca. 10 kg, som fikk tre eller fem ganger den terapeutiske dosen ble det observert forbigående symptomer knyttet til ubehag fra injeksjonsstedet, som for eksempel høylydt skriking og rastløshet. Halthet forekom også dersom injeksjonen ble gitt i et bakben.



Hos lam (ca. 6 uker gamle) ble det ved tre eller fem ganger anbefalt dose, observert forbigående symptomer knyttet til ubehag fra injeksjonsstedet, som for eksempel rygging, hoderisting, gnidning av injeksjonsstedet, legge seg ned og reise seg opp igjen, breking.

Relevante uforlikeligheter:

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

## **7. Bivirkninger**

Storfe:

|                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Svært vanlige<br>(> 1 dyr / 10 behandlede dyr):                                                                                                                                                                                                               |
| Hevelse på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , fibrose på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , blødning på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , ødem på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , reaksjon på injeksjonsstedet <sup>2</sup> , smerte på injeksjonsstedet <sup>3</sup> |

<sup>1</sup>Kan vare i opptil 30 dager.

<sup>2</sup>Reversible forandringer i kongestion

<sup>3</sup>Forbigående

Gris:

|                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Svært vanlige<br>(> 1 dyr / 10 behandlede dyr):                                                                                                                            |
| Reaksjon på injeksjonsstedet <sup>1,2</sup> , fibrose på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , blødning på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , ødem på injeksjonsstedet <sup>1</sup> |

<sup>1</sup>Kan vare i opptil 30 dager.

<sup>2</sup>Reversible forandringer i kongestion

Sau:

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| Svært vanlige<br>(> 1 dyr / 10 behandlede dyr): |
| Ubehag <sup>1</sup>                             |

<sup>1</sup>Forbigående, opphører i løpet av noen få minutter: hoderisting, gnidning av injeksjonsstedet, rygge vekk.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det muliggjør kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at preparatet ikke har virket, vennligst kontakt, i første omgang, din veterinær for rapportering av bivirkningen. Du kan også rapportere om enhver bivirkning til innehaveren av markedsføringstillatelsen ved hjelp av kontaktinformasjonen på slutten av dette pakningsvedlegget, eller via det nasjonale rapporteringssystemet ditt: {detaljer om det nasjonale systemet}.

## **8. Dosering for hver målart, tilførselsvei(er) og tilførselsmåte**

Storfe:

2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml preparatet/40 kg kroppsvekt).

En subkutan engangsinjeksjon. Ved behandling av storfe over 300 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 7,5 ml på ett sted.

#### Gris:

2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml preparatet/40 kg kroppsvekt).

En intramuskulær engangsinjeksjon i halsmuskulaturen. Ved behandling av griser over 80 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 2 ml på ett sted.

#### Sau:

2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml preparatet/40 kg kroppsvekt).

En intramuskulær engangsinjeksjon i halsmuskulaturen.

### **9. Opplysninger om korrekt bruk**

I forbindelse med alle luftveisinfeksjoner anbefales det å behandle dyrene tidlig i sykdomsforløpet, og deretter vurdere effekten av behandlingen i løpet av de neste 48 timene. Dersom de kliniske symptomene på luftveisinfeksjon vedvarer eller forverrer seg, eller dersom tilbakefall inntreffer, bør det skiftes til annen type antibiotika og behandles til symptomene er forsvunnet.

For å kunne dosere korrekt er det viktig at dyrets kroppsvekt fastslås med så stor nøyaktighet som mulig. Ved uttak av gjentatte doser fra flasken anbefales det å bruke en separat opptrekkskanyle eller en automatsprøyte for å unngå overdreven perforering av gummipropfen.

### **10. Tilbakeholdelsestider**

Storfe (Slakt): 22 dager.

Gris (Slakt): 13 dager.

Sau (Slakt): 16 dager.

Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til humant konsum.

Drektige dyr som skal produsere melk til humant konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

### **11. Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette preparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Exp. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager.

### **12. Avfallshåndtering**

Du må ikke kvitte deg med preparatet via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og egnede nasjonale innsamlingssystemer. Disse tiltakene skal bidra til å beskytte miljøet.

Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med preparater som ikke lenger er nødvendig.

### **13. Reseptstatus**

Preparat underlagt reseptplikt.

### **14. Markedsføringstillatelsesnumre og pakningsstørrelser**

EU/2/03/041/001-005

Pakningsstørrelser:

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 20 ml.

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 50 ml.

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 100 ml.

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 250 ml.

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 500 ml.

500 ml flaske skal ikke brukes til gris og sau.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **15. Dato for siste oppdatering av pakningsvedlegget**

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### **16. Kontaktinformasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelse og kontaktinformasjon for å rapportere mistenkte bivirkninger:

Zoetis Belgium

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-La-Neuve

Belgia

**België/Belgique/Belgien**

Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189

[pharmvig-belux@zoetis.com](mailto:pharmvig-belux@zoetis.com)

**Lietuva**

Tel: +370 610 05088

[zoetis.lithuania@zoetis.com](mailto:zoetis.lithuania@zoetis.com)

**Република България**

Тел: +359 888 51 30 30

[zoetisromania@zoetis.com](mailto:zoetisromania@zoetis.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11

[pharmvig-belux@zoetis.com](mailto:pharmvig-belux@zoetis.com)

**Česká republika**

Tel: +420 257 101 111

[infovet.cz@zoetis.com](mailto:infovet.cz@zoetis.com)

**Magyarország**

Tel.: +36 1 224 5200

[hungary.info@zoetis.com](mailto:hungary.info@zoetis.com)

**Danmark**

Tlf: +45 70 20 73 05

[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

**Malta**

Tel: +356 21 465 797

[info@agrimedltd.com](mailto:info@agrimedltd.com)

**Deutschland**

Tel: +49 30 2020 0049

[tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com](mailto:tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com)**Eesti**

Tel: +370 610 05088

[zoetis.estonia@zoetis.com](mailto:zoetis.estonia@zoetis.com)**Ελλάδα**

Τηλ: +30 210 6791900

[info@zoetis.com](mailto:info@zoetis.com)**España**

Tel: +34 91 4191900

[regulatory.spain@zoetis.com](mailto:regulatory.spain@zoetis.com)**France**

Tél: +33 (0)800 73 00 65

[contacteznous@zoetis.com](mailto:contacteznous@zoetis.com)**Hrvatska**

Tel: +385 1 6441 462

[pv.westernbalkans@zoetis.com](mailto:pv.westernbalkans@zoetis.com)**Ireland**

Tel: +353 (0) 1 256 9800

[pvsupportireland@zoetis.com](mailto:pvsupportireland@zoetis.com)**Ísland**

Sími: +354 540 8000

[icepharma@icepharma.is](mailto:icepharma@icepharma.is)**Italia**

Tel: +39 06 3366 8111

[farmacovigilanza.italia@zoetis.com](mailto:farmacovigilanza.italia@zoetis.com)**Κύπρος**

Τηλ: +30 210 6791900

[info@zoetis.com](mailto:info@zoetis.com)**Latvija**

Tel: +370 610 05088

[zoetis.latvia@zoetis.com](mailto:zoetis.latvia@zoetis.com)**Nederland**

Tel: +31 (0)10 714 0900

[pharmvig-nl@zoetis.com](mailto:pharmvig-nl@zoetis.com)**Norge**

Tlf: +47 23 29 86 80

[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)**Österreich**

Tel: +43 (0)1 2701100 100

[tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com](mailto:tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com)**Polska**

Tel.: +48 22 2234800

[pv.poland@zoetis.com](mailto:pv.poland@zoetis.com)**Portugal**

Tel: +351 21 042 72 00

[zoetis.portugal@zoetis.com](mailto:zoetis.portugal@zoetis.com)**România**

Tel: +40785019479

[zoetisromania@zoetis.com](mailto:zoetisromania@zoetis.com)**Slovenija**

Tel: +385 1 6441 462

[pv.westernbalkans@zoetis.com](mailto:pv.westernbalkans@zoetis.com)**Slovenská republika**

Tel: +420 257 101 111

[infovet.cz@zoetis.com](mailto:infovet.cz@zoetis.com)**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 10 336 7000

[laaketurva@zoetis.com](mailto:laaketurva@zoetis.com)**Sverige**

Tel: +46 (0) 76 760 0677

[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +353 (0) 1 256 9800

[pvsupportireland@zoetis.com](mailto:pvsupportireland@zoetis.com)Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

Zoetis Manufacturing &amp; Research Spain, S.L.

Ctra. de Camprodón, s/nº

Finca La Riba

Vall de Bianya

Gerona 17813

Spania

## 17. Ytterligere informasjon

Tulatromycin er et semisyntetisk makrolid antibiotikum med opprinnelse i et fermenteringsprodukt. Det skiller seg fra mange andre makrolider gjennom å ha en lang virkningstid, noe som delvis kommer av dets tre aminogrupeer. Tulatromycin er derfor plassert i den kjemiske undergruppen triamilider.

Makrolider er bakteriostatisk virkende antibiotika som inhiberer essensielle proteinsynteser gjennom å selektivt binde seg til bakterienes ribosomale RNA. Der stimulerer de til spalting av peptidyl-tRNA fra ribosomene under translokasjonsprosessen.

Tulatromycin har *in vitro* effekt mot *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* samt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* dvs. de patogene bakterier som oftest er årsak til luftveisinfeksjoner hos henholdsvis storfe og gris. Hos noen isolater av *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae* er det funnet forhøyede verdier av minste hemmende konsentrasjon, (MIC-verdier). *In vitro* effekt mot *Dichelobacter nodosus* (*vir*), dvs. den patogene bakterien som oftest er årsak til infeksøs pododermatitt (fotråte) hos sau, er påvist.

Tulatromycin har også effekt *in vitro* mot *Moraxella bovis*, den patogene bakterien som oftest er årsak til infeksøs bovin keratokonjunktivitt (IBK).

CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) har definert kliniske brytningspunkter for tulatromycin mot *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni* som stammer fra luftveiene hos storfe og *P. multocida* og *B. bronchiseptica* som stammer fra luftveiene hos gris ved  $\leq 16$  mikrogram/ml for følsomhet og  $\geq 64$  mikrogram/ml for resistens. For *A. pleuropneumoniae* som stammer fra luftveisinfeksjon hos gris er brytningspunkt for følsomhet satt ved  $\leq 64$  mikrogram/ml. CLSI har også publisert kliniske brytningspunkter for tulatromycin basert på en diskdiffusjonsmetode (CLSI dokument VET08, 4. utgave, 2018). Det foreligger ingen kliniske brytningspunkter for *H. parasuis*. Verken EUCAST eller CLSI har utviklet standardmetoder for testing av antibakterielle midler mot veterinære *Mycoplasma*-arter, og dermed er det ikke definert noen tolkningskriterier.

Makrolidresistens kan utvikles gjennom mutasjoner i genene som koder for ribosomal RNA (rRNA) eller noen av de ribosomale proteinene; ved enzymmodifikasjon (metylering) av det spesifikke 23S rRNA, noe som generelt gir opphav til kryssresistens med linkosamider og gruppe B-streptograminer (MLS<sub>B</sub> resistens); ved enzymatisk inaktivering; eller ved makrolid effluks. MLS<sub>B</sub> resistens kan være arvelig eller induserbar. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan være overførbart i forbindelse med transposomer, plasmider, integrative og konjugative elementer. Videre økes *Mycoplasmas* genomiske plastisitet av den horisontale overføringen av store kromosomfragmenter.

I tillegg til de antimikrobielle egenskapene har tulatromycin vist immunmodulerende og antiinflammatorisk effekt i eksperimentelle studier. I polymorfnukleære celler (PMN; nøytrofiler) fra både storfe og gris induserer tulatromycin apoptose (programmert celledød) og fjerning av apoptotiske celler ved hjelp av makrofager. Det reduserer produksjonen av de proinflammatoriske mediatorne leukotrien B4 og CXCL-8 og induserer produksjon av det antiinflammatoriske og pro-oppløselige lipidlipoksin A4.

Hos storfe karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en subkutan engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg levende vekt av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasma-konsentrasjon ( $C_{max}$ ) er på ca. 0,5 mikrogram/ml og oppnås ca. 30 min. etter at injeksjonen er gitt ( $T_{max}$ ). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at stoffet akkumuleres i betydelig grad i nøytrofile blodlegemer og i alveolære makrofager. *In vivo* konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma på ca. 90 timer. Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40% og distribusjonsvolumet ved steady-state ( $V_{ss}$ ) etter intravenøs

administrasjon er 11 l/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos storfe er ca. 90% etter subkutan administrasjon.

Hos gris karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangs-dose på 2,5 mg tulatromycin per kg levende vekt av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasma-konsentrasjon ( $C_{max}$ ) er på ca. 0,6 mikrogram/ml og oppnås ca. 30 min. etter at injeksjonen er gitt ( $T_{max}$ ). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at stoffet akkumuleres i betydelig grad i nøytrofile blodlegemer og i alveolære makrofager. *In vivo* konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma på ca. 91 timer. Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40% og distribusjonsvolumet ved steady-state ( $V_{ss}$ ) etter intravenøs administrasjon er 13,2 l/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos gris er ca. 88% etter intramuskulær administrasjon.

Hos sau gir den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt, en maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) på 1,19 mikrogram/ml som oppnås ca. 15 min. etter at injeksjonen er gitt ( $T_{max}$ ), og en halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på ca. 69,7 timer. Proteinbindingsgraden er ca. 60-75 % og distribusjonsvolumet ved steady-state ( $V_{ss}$ ) etter intravenøs administrasjon er 31,7 l/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos sau er 100 % etter intramuskulær administrasjon.

## PAKNINGSVEDLEGG

### 1. Veterinærpreparatets navn

Draxxin 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

### 2. Innholdsstoffer

Hver ml inneholder:

**Virkestoff:**

Tulatromycin 25 mg

**Hjelpestoff:**

Monotioglyserol 5 mg

Klar, fargeløs til svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning.

### 3. Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Gris

### 4. Indikasjoner for bruk

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner i gris forårsaket av tulatromycinfølsomme isolat av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Det må ha blitt konstatert sykdom i gruppen før produktet brukes. Preparatet skal kun brukes til griser som forventes å vise sykdomstegn i løpet av 2–3 dager.

### 5. Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for makrolidantibiotika eller noen av hjelpestoffene.

### 6. Særlige advarsler

Særlige advarsler:

Kryssresistens er vist mellom tulatromycin og andre makrolider i målpatogenet/målpatogenene. Bruk av preparatet bør nøye vurderes når følsomhetstesting har vist resistens mot tulatromycin, fordi effekten kan reduseres. Skal ikke gis samtidig med andre antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme, som for eksempel makrolider og linkosamider.

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

Bruk av produktet skal basere seg på resistensundersøkelser av bakterier isolert fra dyret. Hvis dette ikke er mulig, bør behandling baseres på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk informasjon om mål bakteriens følsomhet. Bruk av produktet bør være i samsvar med offisielle, nasjonale og regionale retningslinjer for antimikrobielle midler. Et antibiotikum med lavere risiko for seleksjon av antimikrobiell resistens (lavere AMEG-kategori) bør brukes som førstelinjebehandling der følsomhetstesting antyder sannsynlig effekt av denne tilnærmingen.

Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

#### Særlige forholdsregler for personen som håndterer preparatet:

Tulatromycin er irriterende for øynene. Ved utilsiktet eksponering av øynene, skal disse straks skylles med rent vann.

Tulatromycin kan gi opphav til sensibilisering ved kontakt med huden, som resulterer i f.eks. rødhet i huden (erytem) og/eller dermatitt. Ved utilsiktet søl på hud, skal det aktuelle området vaskes umiddelbart med såpe og vann.

Vask hendene etter bruk.

Ved utilsiktet egeninjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Hvis det er mistanke om en overfølsomhetsreaksjon etter utilsiktet eksponering (gjenkjent av f.eks. kløe, pustevansker, elveblest, hevelse i ansiktet, kvalme, oppkast), bør passende behandling gis. Søk lege umiddelbart og vis pakningsvedlegget eller etiketten til legen.

#### Drektighet og diegiving:

Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær. Laboratoriestudier gjort på rotter og kaniner har ikke vist tegn på teratogene, føtotoxiske eller maternotoksiske effekter.

#### Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Ingen kjente.

#### Overdosering:

Hos unge griser på ca. 10 kg, som fikk tre eller fem ganger den terapeutiske dosen ble det observert forbigående symptomer knyttet til ubehag fra injeksjonsstedet, som for eksempel høylydt skriking og rastløshet. Halthet forekom også dersom injeksjonen ble gitt i et bakben.

#### Relevante uforlikeligheter:

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

## **7. Bivirkninger**

Gris:

|                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Svært vanlige<br>(> 1 dyr / 10 behandlede dyr):                                                                                                                            |
| Reaksjon på injeksjonsstedet <sup>1,2</sup> , fibrose på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , blødning på injeksjonsstedet <sup>1</sup> , ødem på injeksjonsstedet <sup>1</sup> |

<sup>1</sup>Kan vare i opptil 30 dager.

<sup>2</sup>Reversible forandringer i kongestion

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det muliggjør kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at preparatet ikke har virket, vennligst kontakt, i første omgang, din veterinær for rapportering av bivirkningen. Du kan også rapportere om enhver bivirkning til innehaveren av markedsføringstillatelsen ved hjelp av kontaktinformasjonen på slutten av dette pakningsvedlegget, eller via det nasjonale rapporteringssystemet ditt: {detaljer om det nasjonale systemet}.



## **8. Dosering for hver målart, tilførselsvei(er) og tilførselsmåte**

En intramuskulær engangsinjeksjon i halsmuskulaturen på 2,5 mg tulatromycin per kg levende vekt (tilsvarende 1 ml preparatet/10 kg levende vekt).

Ved behandling av griser over 40 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 4 ml på ett sted.

## **9. Opplysninger om korrekt bruk**

For alle luftveisinfeksjoner anbefales det å behandle dyrene tidlig i sykdomsforløpet, og deretter vurdere effekten av behandlingen i løpet av de neste 48 timene. Dersom de kliniske symptomene på luftveisinfeksjon vedvarer eller forverrer seg, eller dersom tilbakefall inntreffer, bør det skiftes til annen type antibiotika og behandles til symptomene er forsvunnet.

For å kunne dosere korrekt er det viktig at dyrets kroppsvekt fastslås med så stor nøyaktighet som mulig. Ved uttak av gjentatte doser fra flasken anbefales det å bruke en separat opptrekkskanyle eller en automatsprøyte for å unngå overdreven perforering av gummipropfen.

## **10. Tilbakeholdelsestider**

Slakt: 13 dager.

## **11. Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette preparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Exp. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager.

## **12. Avfallshåndtering**

Du må ikke kvitte deg med preparatet via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og egnede nasjonale innsamlingssystemer. Disse tiltakene skal bidra til å beskytte miljøet.

Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med preparater som ikke lenger er nødvendig.

## **13. Reseptstatus**

Preparat underlagt reseptplikt.

#### 14. Markedsføringstillatelsesnumre og pakningsstørrelser

EU/2/03/041/006-008

Pakningsstørrelser:

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 50 ml.

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 100 ml.

Pappkartong som inneholder en hetteglass av 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### 15. Dato for siste oppdatering av pakningsvedlegget

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

#### 16. Kontaktinformasjon

Innehaver av markedsføringstillatelse og kontaktinformasjon for å rapportere mistenkte bivirkninger:

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

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

**Република България**  
Тел: +359 888 51 30 30  
[zoetisromania@zoetis.com](mailto:zoetisromania@zoetis.com)

**Česká republika**  
Tel: +420 257 101 111  
[infovet.cz@zoetis.com](mailto:infovet.cz@zoetis.com)

**Danmark**  
Tlf: +45 70 20 73 05  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

**Deutschland**  
Tel: +49 30 2020 0049  
[tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com](mailto:tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com)

**Eesti**  
Tel: +370 610 05088  
[zoetis.estonia@zoetis.com](mailto:zoetis.estonia@zoetis.com)

**Ελλάδα**  
Τηλ: +30 210 6791900  
[info@zoetis.com](mailto:info@zoetis.com)

**Lietuva**  
Tel: +370 610 05088  
[zoetis.lithuania@zoetis.com](mailto:zoetis.lithuania@zoetis.com)

**Luxembourg/Luxemburg**  
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11  
[pharmvig-belux@zoetis.com](mailto:pharmvig-belux@zoetis.com)

**Magyarország**  
Tel.: +36 1 224 5200  
[hungary.info@zoetis.com](mailto:hungary.info@zoetis.com)

**Malta**  
Tel: +356 21 465 797  
[info@agrimedltd.com](mailto:info@agrimedltd.com)

**Nederland**  
Tel: +31 (0)10 714 0900  
[pharmvig-nl@zoetis.com](mailto:pharmvig-nl@zoetis.com)

**Norge**  
Tlf: +47 23 29 86 80  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

**Österreich**  
Tel: +43 (0)1 2701100 100  
[tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com](mailto:tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com)

**España**

Tel: +34 91 4191900  
[regulatory.spain@zoetis.com](mailto:regulatory.spain@zoetis.com)

**France**

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

**Hrvatska**

Tel: +385 1 6441 462  
[pv.westernbalkans@zoetis.com](mailto:pv.westernbalkans@zoetis.com)

**Ireland**

Tel: +353 (0) 1 256 9800  
[pvsupportireland@zoetis.com](mailto:pvsupportireland@zoetis.com)

**Ísland**

Sími: +354 540 8000  
[icepharma@icepharma.is](mailto:icepharma@icepharma.is)

**Italia**

Tel: +39 06 3366 8111  
[farmacovigilanza.italia@zoetis.com](mailto:farmacovigilanza.italia@zoetis.com)

**Κύπρος**

Τηλ: +30 210 6791900  
[infoqr@zoetis.com](mailto:infoqr@zoetis.com)

**Latvija**

Tel: +370 610 05088  
[zoetis.latvia@zoetis.com](mailto:zoetis.latvia@zoetis.com)

**Polska**

Tel.: +48 22 2234800  
[pv.poland@zoetis.com](mailto:pv.poland@zoetis.com)

**Portugal**

Tel: +351 21 042 72 00  
[zoetis.portugal@zoetis.com](mailto:zoetis.portugal@zoetis.com)

**România**

Tel: +40785019479  
[zoetisromania@zoetis.com](mailto:zoetisromania@zoetis.com)

**Slovenija**

Tel: +385 1 6441 462  
[pv.westernbalkans@zoetis.com](mailto:pv.westernbalkans@zoetis.com)

**Slovenská republika**

Tel: +420 257 101 111  
[infovet.cz@zoetis.com](mailto:infovet.cz@zoetis.com)

**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 10 336 7000  
[laaketurva@zoetis.com](mailto:laaketurva@zoetis.com)

**Sverige**

Tel: +46 (0) 76 760 0677  
[adr.scandinavia@zoetis.com](mailto:adr.scandinavia@zoetis.com)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +353 (0) 1 256 9800  
[pvsupportireland@zoetis.com](mailto:pvsupportireland@zoetis.com)

Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

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

**17. Ytterligere informasjon**

Tulatromycin er et semisyntetisk makrolid antibiotikum med opprinnelse i et fermenteringsprodukt. Det skiller seg fra mange andre makrolider gjennom å ha en lang virkningstid, noe som delvis kommer av dets tre aminogrupper. Tulatromycin er derfor plassert i den kjemiske undergruppen triamilider.

Makrolider er bakteriostatisk virkende antibiotika som inhiberer essensielle proteinsynteser gjennom å selektivt binde seg til bakterienes ribosomale RNA. Der stimulerer de til spalting av peptidyl-tRNA fra ribosomene under translokasjonsprosessen.

Tulatromycin har *in vitro* effekt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* dvs. de patogene bakterier som oftest er årsak til luftveisinfeksjoner hos gris. Hos noen isolater av *Actinobacillus pleuropneumoniae* er det funnet forhøyede verdier av minste hemmende konsentrasjon (MIC-verdier).

CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) har definert kliniske brytningspunkter for tulatromycin mot *P. multocida* og *B. bronchiseptica* som stammer fra luftveiene hos gris ved  $\leq 16$  mikrogram/ml for følsomhet og  $\geq 64$  mikrogram/ml for resistens. For *A. pleuropneumoniae* som stammer fra luftveiene hos gris er brytningspunkt for følsomhet satt ved  $\leq 64$  mikrogram/ml. CLSI har også publisert kliniske brytningspunkter for tulatromycin basert på en diskdiffusjonsmetode (CLSI dokument VET08, 4. utgave, 2018). Det foreligger ingen kliniske brytningspunkter for *H. parasuis*. Verken EUCAST eller CLSI har utviklet standardmetoder for testing av antibakterielle midler mot veterinære *Mycoplasma*-arter, og dermed er det ikke definert noen tolkningskriterier.

Tulatromycin har også effekt *in vitro* mot *Moraxella bovis*, den patogene bakterien som oftest er årsak til infeksiøs bovin keratokonjunktivitt (IBK).

Makrolidresistens kan utvikles gjennom mutasjoner i genene som koder for ribosomal RNA (rRNA) eller noen av de ribosomale proteinene; ved enzymmodifikasjon (metylering) av det spesifikke 23S rRNA, noe som generelt gir opphav til kryssresistens med linkosamider og gruppe B-streptograminer (MLS<sub>B</sub> resistens); ved enzymatisk inaktivering; eller ved makrolid effluks. MLS<sub>B</sub> resistens kan være arvelig eller induserbar. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan være overførbart i forbindelse med transposomer, plasmider, integrative og konjugative elementer. Videre økes *Mycoplasmas* genomiske plastisitet av den horisontale overføringen av store kromosomfragmenter.

I tillegg til de antimikrobielle egenskapene har tulatromycin vist immunmodulerende og antiinflammatorisk effekt i eksperimentelle studier. I polymorfnukleære celler (PMN; nøytrofiler) fra gris induserer tulatromycin apoptose (programmert celledød) og fjerning av apoptotiske celler ved hjelp av makrofager. Det reduserer produksjonen av de proinflammatoriske mediatoene leukotrien B4 og CXCL-8 og induserer produksjon av det antiinflammatoriske og pro-oppløselige lipidlipoksin A4.

Hos gris karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangs-dose på 2,5 mg tulatromycin per kg levende vekt av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasma-konsentrasjon ( $C_{\max}$ ) er på ca. 0,6 mikrogram/ml og oppnås ca. 30 min. etter at injeksjonen er gitt ( $T_{\max}$ ). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at stoffet akkumuleres i betydelig grad i nøytrofile blodlegemer og i alveolære makrofager. *In vivo* konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i plasma på ca. 91 timer. Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40% og distribusjonsvolumet ved steady-state ( $V_{ss}$ ) etter intravenøs administrasjon er 13,2 l/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos gris er ca. 88% etter intramuskulær administrasjon.