

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Daxton, 100 mg/ml süstelahus veistele, sigadele ja lammastele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab:

Toimeaine:

tulatomütsiin 100 mg

Abiained:

Abiainete ja muude koostisosade kvalitatiivne koostis	Kvantitatiivne koostis, kui see teave on oluline veterinaarravimi nõuetekohaseks manustamiseks
Monotioglütserool	5 mg
Sidrunhape	
Soolhape, kontsentreeritud (pH reguleerimiseks)	
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)	
Propüleenglükool	
Süstevesi	

Selge värvitu või veidi kollakas, ilma nähtavate osakesteta lahus.

3. KLIINILISED ANDMED

3.1 Loomaliigid

Veis, siga, lammas.

3.2 Näidustused loomaliigiti

Veis:

Tulatomütsiini suhtes tundlike *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*’ega seotud veiste respiratoorhaiguse (BRD) ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist peab haiguse esinemine loomarühmas olema kindlaks tehtud.

Tulatomütsiini suhtes tundlike *Moxarella bovis*’ega seotud veiste nakkava keratokonjunktiviidi (IBK) ravi.

Siga:

Tulatomütsiini suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*’i ja *Bordetella bronchiseptica*’ga seotud sigade respiratoorhaiguse (SRD) ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist peab haiguse esinemine loomarühmas olema kindlaks tehtud. Veterinaarravimit peaks kasutama ainult nendel sigadel, kellel eeldatakse haiguse ilmnemist 2–3 päeva jooksul.

Lammas:

Virulentse *Dichelobacter nodosus*'ega seotud süsteemset ravi vajava nakkava pododermatiidi (sõramädaniku) varaste faaside ravi.

3.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust makroliidantibiootikumide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

3.4 Erihoiatused

Tõestatud on resistentsus tulatromütsiini ja teiste makroliidide suhtes. Mitte kasutada samal ajal teiste sarnase toimemehhanismiga antibiootikumidega, nagu teised makroliidid või linkosamiidid.

Lammas:

Sõramädaniku antimikroobse ravi tõhusust võivad vähendada teised tegurid, näiteks niisked keskkonnatingimused, samuti farmi sobimatu haldamine. Sõramädaniku ravi peab seega toimuma koos asjakohaste loomapidamismeetmetega, näiteks kuiva keskkonna tagamisega.

Healoomulise sõramädaniku antibiootikumravi ei peeta asjakohaseks. Raskete kliiniliste tunnustega või kroonilise sõramädanikuga lammastel näitas tulatromütsiin piiratud tõhusust ja selle tõttu peab seda kasutama ainult sõramädaniku varases faasis.

3.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud ohutuks kasutamiseks loomaliikidel

Ravimi kasutamine peab põhinema sihtpatogeeni(de) tuvastamisel ja nende tundlikkuse määramisel. Kui see pole võimalik, peab ravi põhinema epidemioloogilisel teabel ja andmetel sihtpatogeenide tundlikkuse kohta farmi tasandil või kohalikul/piirkondlikul tasandil.

Ravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke riiklikke ja piirkondlikke antimikroobse ravi printsiipe.

Esimese ravivalikuna tuleb kasutada antibiootikumi, millel on väiksem mikroobide antibiootikumiresistentsuse risk (madalam AMEG kategooria), kui tundlikkuse määramine viitab, et see lähenemisviis on tõenäoliselt tõhus.

Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb viivitamatult rakendada sobivat ravi.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Tulatromütsiin põhjustab silmade ärritust. Juhuslikul ravimi sattumisel silma loputada silmi kohe puhta veega.

Tulatromütsiin võib kontaktil nahaga põhjustada sensitisatsiooni, mille puhul tekib nt nahapunetus (erüteem) ja/või dermatiit. Juhuslikul ravimi kokkupuutel nahaga pesta nahka kohe seebi ja veega.

Pärast kasutamist pesta käed.

Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Kui pärast juhuslikku kokkupuudet ravimiga esineb ülitundlikkusreaktsiooni (mille tunnused on nt sügelus, hingamisraskus, nõgeslööve, näoturse, iiveldus, oksendamine) kahtlus, tuleb rakendada asjakohaseid ravimeetmeid. Pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Ettevaatusabinõud keskkonna kaitseks

Ei rakendata.

3.6 Kõrvaltoimed

Veis:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):	Süstekoha valu ¹ , turse ¹ , erüteem ¹ , turse ¹ , fibroos ¹ , hemorraagia ¹ .
--	---

Siga:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):	Süstekoha erüteem ¹ , turse ¹ , fibroos ¹ , hemorraagia ¹ .
--	---

Lammas:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):	Ebamugavustunne (pea raputamine, süstekoha hõõrumine, taganemine) ²
--	---

¹ Võib püsida kuni 30 päeva pärast süstimist.

² Need nähud taanduvad mõne minutiga.

Kõrvaltoimetest teatamine on oluline. See võimaldab veterinaarravimi ohutuse pidevat jälgimist. Teatised tuleb eelistatavalt veterinaararsti kaudu saata müügiloa hoidjale või tema kohalikule esindajale või riikliku teavitussüsteemi kaudu riigi pädevale asutusele. Vastavad kontaktandmed on pakendi infolehes.

3.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Veterinaarravimi ohutus tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule. Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel ei ole tõestanud teratogeenset, fetotoksilist või maternotoksilist toimet.

3.8 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole teada.

3.9 Manustamisviis ja annustamine

Veis:

Subkutaanne manustamine.

Ühekordne subkutaanne manustamine 2,5 mg tulatromütsiini kg kehamassi kohta (vastab 1 ml veterinaarravimile 40 kg kehamassi kohta). Üle 300 kg kaaluvatel veistel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks rohkem kui 7,5 ml.

Siga:

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaela 2,5 mg tulatromütsiini kg kehamassi kohta (vastab 1 ml veterinaarravimile 40 kg kehamassi kohta).

Üle 80 kg kaaluvatel sigadel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks rohkem kui 2 ml.

Respiratoorhaiguste korral on soovitatav ravida loomi haiguse algusjärgus ja hinnata vastust ravile 48 tunni jooksul. Kui respiratoorhaiguse kliinilised nähud jätkuvad või tugevnevad, või toimub taashaigestumine, peab ravi muutma, kasutades teist antibiootikumi ja jätkata ravi kliiniliste nähtude kadumiseni.

Lammas:

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaela 2,5 mg tulatromütsiini kg kehamassi kohta (vastab 1 ml veterinaarravimile 40 kg kehamassi kohta).

Õige annuse tagamiseks tuleb võimalikult täpselt kindlaks määrata loomade kehamass. Punnkorki tohib läbistada kuni 30 korda.

3.10 Üleannustamise sümptomid (esmaabi ja antidoodid, vajadusel)

Kolme-, viie- ja kümnekordse soovitatava annuse manustamisel veistele täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte nagu rahutus, pearaputamine, maakraapimine ja söömuse ajutine vähenemine. Viie- kuni kuuekordse soovitatava annuse saanud veistel ilmnas kergekujuline südamelihase degeneratsioon.

Kolme- või viiekordse raviannuse saanud umbes 10 kg kaaluvatel noorsigadel täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte nagu liigne häälitsemine ja rahutus. Oli märgata ka süstekohana kasutatud tagajala longet.

Kolme- või viiekordse soovitatava annuse korral täheldati talledel (umbes 6 nädala vanused) süstekohal tekkinud ebamugavustundega seostatavaid mööduvaid nähte, sealhulgas tagurpidi kõndimist, pearaputamist, süstekoha hõõrumist, pikaliheitmist ja püstitõusmist, määgimist.

3.11 Kasutamise eripiirangud ja kasutamise eritingimused, sealhulgas mikroobi- ja parasiidivastaste veterinaarravimite kasutamise piirangud, et vähendada resistentsuse tekke riski

Manustada võib veterinaararst või veterinaararsti otsese järelevalve all.

3.12 Keeluajad

Veis (lihale ja söödavatele kudede): 22 päeva.

Siga (lihale ja söödavatele kudede): 13 päeva.

Lammas (lihale ja söödavatele kudede): 16 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada tiinetel loomadel, kelle piima kavatakse tarvitada inimtoiduks, 2 kuu jooksul enne oodatavat poegimist.

4. FARMAKOLOOGILINE TEAVE

4.1 ATCvet kood: QJ01FA94

4.2 Farmakodünaamika

Tulatromütsiin on käärimissaadusest pärinev poolsünteetiline makroliidantibiootikum. See erineb teistest makroliididest pika toimeaja poolest, mis on osaliselt tingitud kolmest amiinrühmast, mille tõttu see kuulub keemiliselt triamiliidide alamklassi.

Makroliidid on bakteriostaatilistelt toimivad antibiootikumid, mis seonduvad valikuliselt bakteriaalse ribosoomi RNA-ga, pärssides sel moel asendamatute valkude biosünteesi. Toime aluseks on peptidüül-tRNA ribosoomist eraldamise soodustamine translokatsiooni protsessis.

Tulatromütsiinil on *in vitro* toime *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*'e vastu, samuti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica* vastu, mis on kõige sagedamini vastavalt veiste ja sigade respiratoorhaigustega seostatavad patogeenid. Mõnedel *Histophilus somni* ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* isoleeritud tüvedel on täheldatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) suurenenud väärtusi. Näidatud on *in vitro* toimet lammastel kõige sagedamini nakkava pododermatiidiga (sõramädanikuga) seostatud bakteriaalse patogeeni *Dichelobacter nodosus*'e (*vir*) vastu.

Tulatromütsiinil on ka *in vitro* toime kõige sagedamini veiste nakkava keratokonjunktiviidiga (IBK) seotud bakteriaalse patogeeni *Moxarella bovis*'e vastu.

Kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituut (CLSI) on veiste hingamisteedest pärineva *M. haemolytica*, *P. multocida* ja *H. somni* ning sigade hingamisteedest pärineva *P. multocida* ja *B. bronchiseptica* tulatromütsiinitundlikkuse kliiniliste piirmäärade tõlgendamiseks seadnud kriteeriumid, kus väärtused $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ tähendavad tundlikku patogeeni ja $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistentset patogeeni. Sigade hingamisteedest pärineva *A. pleuropneumoniae* tundlikkuse piirmäär on $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI on avaldanud ka diskdifusiooni meetodil tulatromütsiini piirmäärad (CLSI VET01S ED6:2023). Kliinilised piirmäärad *H. parasuis*'i kohta puuduvad.

EUCAST ega CLSI ei ole välja töötanud standardmeetodeid antibakteriaalsete ainete toime katsetamiseks loomadel esinevate *Mycoplasma* liikide suhtes ja seetõttu puuduvad vastavad tõlgendamiskriteeriumid.

Resistentsus makroliidide suhtes võib areneda ribosoomi RNA-d (rRNA) kodeerivate geenide või mõnede ribosoomivalkude mutatsiooniga; ribosoomi RNA 23S sihtkoha ensümaatilise modifikatsiooniga (metülatsiooniga), mis annab tavaliselt ristresistentsuse linkoosamiidide ja B grupi streptogramiinidega (MLS_B resistentsus); ensümaatilise inaktiveerimisega või makroliidi väljavoolu tõttu. MLS_B resistentsus võib olla konstitutiivne või indutseeritav. Resistentsus võib olla kromosoomiline või plasmiidkodeeritud ja võib seoses transposoonide, plasmiidide, integratiivsete või konjugatiivsete elementidega olla ülekantav. *Mycoplasma* genoomset plastilisust võib lisaks suurendada ka suurte kromosomaalsete fragmentide horisontaalne ülekandumine.

Lisaks antimikroobsetele omadustele on eksperimentaalsetes uuringutes demonstreeritud tulatromütsiini immuunmoduleerivat ja põletikuvastast toimet. Tulatromütsiin soodustab nii veiste kui ka sigade polümorfonukleaarsetes rakkudes (PMN; neutrofiilid) apoptoosi (programmeeritud rakusurm) ja apoptootiliste rakkude eemaldamist makrofaagide poolt. See vähendab proinflammatoorsete mediaatorite leukotrieen B4 ja CXCL-8 tootmist ning kutsub esile põletikuvastase ja kudede taastumist toetava lipiidi lipoksiini A4 tootmise.

4.3 Farmakokineetika

Veistel iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetilist profiili ühekordsel subkutaanset manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes hea jaotumine ja aeglane eritumine. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas oli umbes 0,5 µg/ml; see saabus umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsu homogeneaadis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatromütsiini märkimisväärne akumulatsioon neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini *in vivo* kontsentratsioon kopsu infektsioonikoldes teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime langus poolväärtusajaga (t_{1/2}) plasmas 90 tundi. Seondumine

plasmavalkudega oli madal, umbes 40%. Tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala (V_{ss}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 11 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast subkutaanset manustamist veistel oli umbes 90%.

Sigadel iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetilist profiili ühekordsel intramuskulaarsel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta samuti kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes hea jaotumine ja aeglane eritumine. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas oli umbes 0,6 µg/ml; see saabus umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsu homogeneeritud olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatromütsiini märkimisväärselt akumulereumisest neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini *in vivo* kontsentratsioon kopsu infektsioonikoldest teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime langus poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) plasmas 91 tundi. Seundumine plasmavalkudega oli madal, umbes 40%. Tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala (V_{ss}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 13,2 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast intramuskulaarset manustamist sigadel oli umbes 88%.

Lammastel oli tulatromütsiini farmakokineetiline profiil pärast ühekordset intramuskulaarset manustamist annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta järgmine: maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas 1,19 µg/ml saabus ligikaudu 15 minutit (T_{max}) pärast annustamist ja eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli 69,7 tundi. Seundumine plasmavalkudega oli umbes 60–75%. Tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala (V_{ss}) pärast intravenooset manustamist oli 31,7 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast intramuskulaarset manustamist lammastel oli 100%.

5. FARMATSEUTILISED ANDMED

5.1 Kokkusobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

5.2 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat.
Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

5.3 Säilitamise eritingimused

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

5.4 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

II tüüpi läbipaistvast värvitust klaasist viaal bromobutüülkummist korki ja alumiiniumkattega.

Pakendi suurused:

Pappkarp, mis sisaldab ühte 100 ml viaali.

Pappkarp, mis sisaldab ühte 250 ml viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

5.5 Erinõuded kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga.

Kasutamata jäänud veterinaarravimi või selle jäätmete hävitamiseks kasutada kohalikele nõuetele vastavaid ravimite ringlusest kõrvaldamise skeeme ja veterinaarravimile kehtivaid kogumissüsteeme.

6. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

CENAVISA S.L.

7. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1173024

8. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 24.09.2024

9. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE VIIMASE LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2024

10. VETERINAARRAVIMITE KLASSIFIKATSIOON

Retseptiravim.

Üksikasjalik teave selle veterinaarravimi kohta on liidu ravimite andmebaasis (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).