

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

Draxxin 100 mg/ml injektionsvätska, lösning till nötkreatur, svin och får

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans:

Tulatromycin 100 mg/ml

Hjälpämne:

Monotioglycerol 5 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Nötkreatur, svin och får

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Nötkreatur

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos nötkreatur (BRD) förorsakade av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* och *Mycoplasma bovis*, känsliga för tulatromycin. Före användning av läkemedlet måste sjukdomen ha konstaterats i gruppen.

Behandling av infektiös bovin keratokonjunktivit (IBK) förorsakad av *Moraxella bovis*, känslig för tulatromycin.

Svin

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos svin (SRD) förorsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica* känsliga för tulatromycin. Före användning av läkemedlet måste sjukdomen ha konstaterats i gruppen. Detta läkemedel ska endast användas om svinen förväntas utveckla sjukdomen inom 2–3 dagar.

Får

Behandling av tidiga stadier av smittsam popodermatit (klövröta) förorsakade av virulent *Dichelobacter nodosus* som kräver systemisk behandling.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot makrolidantibiotika eller mot något av hjälpämnen.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Korsresistens med andra makrolider förekommer. Ska inte ges samtidigt med andra antibiotika med liknande verkningsmekanism, t.ex. andra makrolider eller linkosamider.

Får:

Effektiviteten av antimikrobiell behandling av klövröta kan minskas av andra faktorer som våta miljöförhållanden samt olämplig jordbruksverksamhet. Behandling av klövröta ska därför ske tillsammans med andra djurskötselåtgärder, till exempel att ordna med torra miljöförhållanden.

Antibiotikabehandling av godartad klövröta anses inte lämpligt. Tulatromycin visade sig ha begränsad effekt mot svåra kliniska tecken på eller kronisk klövröta hos får och ska därför bara användas i ett tidigt stadie av sjukdomen.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Användning av produkten ska baseras på resistensbedömning av bakterierna som isolerats från djuret. Hänsyn ska tas till officiell, nationell och lokal antibiotikapolitik.

Om detta inte är möjligt bör terapin baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om känslighet för målbakterier. Användning av detta läkemedel på annat sätt än den som beskrivs i denna produktresumé kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot tulatromycin och kan minska behandlingseffekten med andra makrolider, linkosamider och grupp B-streptograminer på grund av potentiell korsresistens.

Om en överkänslighetsreaktion uppkommer, ska lämplig behandling omedelbart sättas in.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Tulatromycin är irriterande för ögonen. Vid oavsiktlig kontakt med ögonen, skölj omedelbart ögonen med rent vatten.

Tulatromycin kan orsaka sensibilisering vid kontakt med huden, vilket kan resultera i t.ex. hudrodnad (erytem) och/eller dermatit. Vid oavsiktligt spill på huden, tvätta omedelbart huden med tvål och vatten.

Tvätta händerna efter användning.

Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.

Om en överkänslighetsreaktion misstänks efter oavsiktlig exponering (såsom t.ex. klåda, andningssvårigheter, utslag, svullnad av ansikte, illamående, kräkning) ska lämplig behandling ges. Sök omedelbar läkarvård och visa bipacksedeln eller etiketten för läkaren.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Det är mycket vanligt att subkutan administrering av detta läkemedel hos nötkreatur orsakar en övergående smärteaktion och lokal svullnad på injektionsstället, som kan vara upp till 30 dagar. Inga sådana reaktioner har observerats hos svin och får efter intramuskulär injektion.

En patomorfologisk reaktion på injektionsstället (inklusive reversibla förändringar såsom blodstockning, svullnad, fibros och blödning) är mycket vanlig cirka 30 dagar efter injektion för nötkreatur och svin.

Hos får är tillfälliga tecken på obehag (huvudskakning, gnidning på injektionsstället, backning) mycket vanliga efter intramuskulär injektion. Dessa tecken försvinner inom några minuter.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Laboratoriestudier på råtta och kanin har inte visat några teratogena, fetotoxiska eller modertoxiska effekter. Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet och laktation. Ska endast användas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända.

4.9 Dosering och administreringsätt

Nötkreatur

Subkutan användning.

En subkutan injektion ges som engångsdos av 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml/40 kg kroppsvikt). Vid behandling av nötkreatur med kroppsvikt över 300 kg skall dosen delas upp så att inte mer än 7,5 ml injiceras på samma ställe.

Svin

Intramuskulär användning.

En intramuskulär injektion ges som engångsdos på 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml/40 kg kroppsvikt) i nacken.

Vid behandling av svin med kroppsvikt över 80 kg skall dosen delas upp så att inte mer än 2 ml injiceras på samma ställe.

För sjukdom i andningsvägarna rekommenderas att man behandlar djuren i ett tidigt stadium av sjukdomen samt utvärdera resultatet av behandlingen inom 48 timmar efter injektionen. Om det finns kliniska tecken på att luftvägsinfektionen kvarstår eller förvärras, eller om recidiv uppstår, skall behandlingen ändras genom att man ger en annan typ av antibiotika samt fortsätter behandlingen tills de kliniska tecknen försvunnit.

Får

Intramuskulär användning.

En intramuskulär injektion ges som engångsdos på 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml/40 kg kroppsvikt) i nacken.

För att undvika underdosering skall kroppsvikten bestämmas så noggrant som möjligt. Vid användning av injektionsflaskan flera gånger bör man använda en genomstickskanyl eller en automatspruta för att undvika överdriven perforering av proppen.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Hos nötkreatur har man vid doser på 3, 5 eller 10 gånger den rekommenderade dosen observerat övergående tecken förknippade med obehag på injektionsstället, såsom rastlöshet, huvudskakningar, skrapningar i marken och ett kortvarigt minskat foderintag. Lindrig myokard degenerering har observerats på nötkreatur som givits fem till sex gånger den rekommenderade dosen.

Hos unga svin som väger cirka 10 kg och som fått 3 eller 5 gånger den terapeutiska dosen har man observerat övergående tecken förknippade med obehag på injektionsstället som visat sig som högljudda läten och rastlöshet. Härlta har också observerats när man injicerat i bakbenet.

Hos lamm (ca 6 veckor gamla) har man vid doser på 3 eller 5 gånger den rekommenderade dosen observerat övergående tecken på obehag på injektionsstället, inklusive att gå bakåt, huvudskakning, gnidning på injektionsstället, att djuren lägger sig ner och stiger upp, bräkning.

4.11 Karenstider

Nötkreatur: (kött och slaktbiprodukter): 22 dygn.

Svin: (kött och slaktbiprodukter): 13 dygn.

Får: (kött och slaktbiprodukter): 16 dygn.

Ej godkänt för användning till djur som producerar mjölk för humankonsumtion.

Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom två månader före förväntad nedkomst.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider.
ATCvet-kod: QJ01FA94.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Tulatromycin är ett antibiotikum i gruppen halvsyntetisk makrolid, som framställs från en fermentationsprodukt. Den skiljer sig från många andra makrolider genom att den har en lång verkningsstid, som delvis beror på dess tre aminogrunder. Den har därför klassats i den kemiska undergruppen triamilider.

Makrolider som är bakteriostatiskt verksamma antibiotika hämmar proteinbiosyntesen genom sin förmåga att selektivt bindas till bakteriernas ribosomala RNA. De verkar genom att stimulera upplösningen av peptidyl-tRNA från ribosomerna under translokationsprocessen.

Tulatromycin har *in vitro* effekt mot *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* och *Mycoplasma bovis* samt *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica* vilka är de patogena bakterier som oftast förorsakar luftvägsinfektioner hos nötkreatur och svin. Ökade MIC-värden (minsta inhiberande koncentration) har setts i några isolat av *Histophilus somni* och *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* effekt mot *Dichelobacter nodosus* (*vir*), bakteriepatogenen som vanligtvis förorsakar smittsam pododermatit (klövöta) hos får har demonstrerats.

Tulatromycin har även *in vitro* effekt mot *Moraxella bovis*, som är den patogena bakterie som oftast förorsakar infektiös bovin keratokonjunktivit (IBK).

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastställt följande kliniska gränsvärden för tulatromycin mot *M. haemolytica*, *P. multocida* och *H. somni* från andningsvägarna hos nötkreatur och för *P. multocida* och *B. bronchiseptica* från andningsvägarna hos svin: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ för känslighet och $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ för resistens. För *A. pleuropneumoniae* från andningsvägarna hos svin är det fastställda gränsvärdet för känslighet $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI har också publicerat kliniska gränsvärden för tulatromycin baserat på en diskdiffusionsmetod (CLSI-dokument VET08, fjärde upplagan, 2018). Inga kliniska gränsvärden är tillgängliga för *H. parasuis*. EUCAST eller CLSI har inte utvecklat standardmetoder för testning av antibakteriella läkemedel mot *Mycoplasma*-bakterier hos djur och därför har inga tolkningskriterier fastställts.

Resistens mot makrolider kan utvecklas genom mutation i gener som kodar för ribosomalt RNA (rRNA) eller vissa ribosomproteiner; genom enzymatisk modifiering (metylering) av 23S rRNAs bindningsställe, som generellt ger korsresistens med linkosamider och grupp B streptograminer (MLS_B resistens); genom enzymatisk inaktivering; eller genom makrolid efflux. MLS_B resistens kan vara konstitutiv eller inducerbar. Resistensen kan vara kromosomal eller plasmidkodad och kan överföras om den är förknippad med transposoner, plasmider, integrativa och konjugativa element. Dessutom effektiviserar den horisontella överföringen av stora kromosomala fragment plasticiteten hos *Mycoplasma*-bakteriens genom.

Förutom antimikrobiella egenskaper har tulatromycin visat sig ha immunomodulativ och antiinflammatorisk effekt i experimentella studier. I polymorfkärniga celler (neutrofiler) hos både nötkreatur och svin främjar tulatromycin apoptos (programmerad celledöd) och avlägsnandet av apoptotiska celler med hjälp av makrofager. Tulatromycin minskar produktionen av de proinflammatoriska mediatorerna leukotrien B₄ och CXCL-8 och inducerar produktionen av antiinflammatoriskt och inflammationsdämpande lipidlipoxin A₄.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos nötkreatur karakteriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin efter en enda subkutan dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av snabb och fullständig absorption följt av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var cirka 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Denna uppnåddes cirka 30 minuter efter doseringen (T_{max}). Koncentrationen av tulatromycin i lungorna var betydligt högre än i plasma. Det finns tydliga tecken på påtaglig ackumulation av tulatromycin i neutrofiler och alveolära makrofager. *In vivo*-koncentrationen av tulatromycin på infektionsplatsen i lungorna är dock ej känd. Den maximala koncentrationen följdes av en långsam minskning av systemisk exponering, med skenbar halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) på 90 timmar.

Plasmaproteinbindningsgraden var låg, cirka 40 %. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) efter intravenös administrering var 11 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin efter subkutan administrering på nötkreatur var cirka 90 %.

Hos svin karakteriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin vid en enda intramuskulär dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av en snabb och fullständig absorption följt av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var cirka 0,6 $\mu\text{g/ml}$, vilket uppnåddes cirka 30 minuter efter dosering (T_{max}). Koncentrationen av tulatromycin i lunghomogenat var betydligt högre än i plasma. Det finns tydliga tecken på påtaglig ackumulation av tulatromycin i neutrofiler och alveolära makrofager. *In vivo*-koncentrationen av tulatromycin på infektionsplatsen i lungorna är dock ej känd. Den maximala koncentrationen följdes av en långsam minskning av systemisk exponering med en skenbar halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) på cirka 91 timmar.

Plasmaproteinbindningsgraden var låg, cirka 40 %. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) efter intravenös administrering var 13,2 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin hos svin var efter intramuskulär administrering cirka 88 %.

Hos får gav den farmakokinetiska profilen efter en enda intramuskulär dos på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvikt en maximal plasmakoncentration (C_{\max}) på 1,19 mikrogram/ml som uppnåddes ca 15 minuter efter injektion (T_{\max}) och en halveringstid ($t_{1/2}$) på ca 69,7 timmar. Bindningen till plasmaproteiner var cirka 60-75 %. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) efter intravenös administrering var 31,7 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin hos får efter intramuskulär administrering var 100 %.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Monotioglycerol
Propylenglykol
Citronsyra
Saltsyra
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år.
Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dygn.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Primär förpackning: Typ 1 injektionsflaska av glas med en klorobutylgummipropp överdragen med fluoropolymer samt aluminiumförsegling.

Förpackningsstorlek: Kartong innehållande en injektionsflaska.

Injektionsflaskans storlek: 20 ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml och 500 ml.
500 ml-injektionsflaskan får inte användas till svin och får.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIEN

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/ FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 11.11.2003.
Datum för förnyat godkännande: 19.09.2008.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.