

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

ZUPREVO 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning til svin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder:

Aktivt stof:

Tildipirosin 40 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Klar, gullig opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Svin

4.2 Terapeutiske indikationer, med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Til terapeutisk og metafylaktisk behandling af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af tildipirosin-følsomme *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* og *Haemophilus parasuis*.

Tilstedeværelse af sygdommen i besætningen bør konstateres, før metafylakse indledes.

4.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for makrolid-antibiotika eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Ikke til intravenøs anvendelse.

Må ikke administreres samtidig med andre makrolider eller lincosamider (se pkt. 4.8).

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

I henhold til principper for ansvarlig brug er metafylaktisk brug af Zuprevo kun indiceret i tilfælde af alvorlige udbrud af SRD forårsaget af de angivne patogener. Metafylakse indebærer, at veterinærlægemidlet administreres til klinisk raske dyr, som er i tæt kontakt med syge dyr, samtidig med behandlingen af de klinisk syge dyr, for at reducere risikoen for udvikling af kliniske symptomer.

Effekten af metafylaktisk brug af Zuprevo blev påvist i en placebo-kontrolleret multicenter-feltundersøgelse, hvor udbrud af klinisk sygdom var bekræftet (dvs. at dyr i mindst 30% af stierne, som delte luftrum, havde kliniske symptomer på SRD, herunder mindst 10% dyr pr. sti inden for 1 dag; eller 20% inden for 2 dage; eller 30% inden for 3 dage). Efter metafylaktisk brug forblev ca. 86% af de raske dyr fri for kliniske tegn på sygdom (sammenholdt med ca. 65% af dyrene i den ubehandlede kontrolgruppe).

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Hvis muligt, bør lægemidlet kun bruges på grundlag af resistensundersøgelse. Ved brug af lægemidlet bør officiel, national og lokal antibiotikapolitik følges. Kun til intramuskulær anvendelse. Der skal udvises god veterinærfaglig praksis med særlig opmærksomhed på brug af korrekt injektionssted samt kanyllestørrelse og længde (passende til dyrets størrelse og vægt).

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Der bør udvises særlig opmærksomhed for at undgå selvinjektion ved hændeligt uheld, da toksikologiske studier på laboratoriedyr har vist kardiovaskulære virkning efter intramuskulær administration af tildipirosin. I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld, skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen. Må ikke anvendes i injektorer med automatisk dosisafgivelse, som ikke har ekstra sikkerhedsanordning.

Tildipirosin kan forårsage overfølsomhed ved hudkontakt. I tilfælde af kontakt med huden ved et uheld vaskes øjeblikkeligt med vand og sæbe. I tilfælde af kontakt med øjnene skylles øjeblikkeligt med rent vand.

Vask hænder efter brug.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

I meget sjældne tilfælde kan der hos det enkelte dyr forekomme symptomer på shock med potentiel dødelig udgang.

I meget sjældne tilfælde er der observeret forbigående letargi hos smågrise.

Sikkerhedsstudier i svin viste, at det var meget almindeligt forekommende, at injektion af det maksimalt anbefalede volumen (5 ml) forårsagede let hævelse på injektionsstedet, som ved palpation var uden smerter. Hævelsen forsvandt inden for 3 døgn. De histopatologiske forandringer på injektionsstedet forsvandt helt inden for 21 døgn.

Under kliniske studier med svin sås meget hyppigt en smertereaktion på injektionen og hævelse på injektionsstedet. Hævelsen forsvandt inden for 1 til 6 døgn.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- meget almindelige (mere end 1 ud af 10 dyr får bivirkninger i løbet af en behandling)
- almindelige (mere end 1, men færre end 10 dyr ud af 100 dyr)
- ualmindelige (mere end 1, men færre end 10 dyr ud af 1.000 dyr)
- sjældne (mere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter).

4.7 Anvendelse under drægtighed og laktation

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt.

Imidlertid er der ikke vist dokumentation for selektiv udviklings- eller reproduktionseffekt i nogle af laboratorieundersøgelserne.

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er krydsresistens til andre makrolider. Derfor må produktet ikke administreres samtidig med antibiotika med samme virkningsmekanisme, såsom andre makrolider eller lincosamider.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til intramuskulær anvendelse.

Giv kun én dosis af 4 mg tildipirosin/kg kropsvægt (svarende til 1 ml/10 kg kropsvægt).

Injektionsvolumen bør ikke overstige 5 ml pr. injektionssted.

Det anbefalede injektionssted er lige bag øret på det højeste punkt ved starten af øret ved overgangen fra ikke behåret til behåret hud.

Injektion skal gives horisontalt med en vinkel på 90 ° til kroppens akse.

Anbefalet størrelse og diameter af nål pr. produktionstrin

	Nålens længde (cm)	Nålens diameter (mm)
Grise, nyfødte	1,0	1,2
Grise, 3-4 uger	1,5 – 2,0	1,4
Opfedning	2,0 – 2,5	1,5
Opfedning-afsluttende periode	3,5	1,6
Afsluttende periode/søer/orner	4,0	2,0

Hætteglassets gummimembran kan penetreres op til 20 gange uden problemer. Alternativt anbefales brug af flerdosisprøjte.

For at sikre korrekt dosis og undgå underdosering skal kropsvægten bestemmes så præcist som muligt.

Det anbefales at behandle dyrene i sygdommens tidlige fase og evaluere respons på behandlingen inden for 48 timer efter injektion. Hvis de kliniske symptomer på luftvejsinfektion persisterer eller forværres, eller hvis der kommer tilbagefald, bør behandlingen ændres til brug af et andet antibiotikum og fortsættes, indtil de kliniske symptomer er ophørt.

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Behandling af smågrise med tildipirosin intramuskulært med dosis på 8, 12 og 20 mg/kg kropsvægt (KV) (svarende til 2, 3 og 5 gange den anbefalede dosis) (3 gange med et interval på 4 døgn) resulterede i forbigående let dæmpet adfærd hos en gris i hver af 8- og 12 mg/kg KV-grupperne og hos to grise i 20 mg/kg KV-gruppen efter den første eller anden injektion. Muskeltræmmer i bagbenene blev observeret efter første behandling hos en gris i hver af 12- og 20 mg/kg KV-grupperne. Et ud af de 8 dyr, der fik 20 mg/kg kropsvægt, viste forbigående generaliseret træmmer med manglende evne til at stå efter første injektion, og dyret viste forbigående ustabilitet på benene efter tredje injektion. Et andet dyr udviklede behandlingsrelateret shock efter første injektion og blev aflivet af dyreværnsmæssige hensyn. Dødelighed blev set ved doser på 25 mg/kg kropsvægt og derover.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning: 9 dage

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterica til systemisk brug, macrolider.
ATCvet-kode: QJ01FA96.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tildipirosin er et 16-leddet semisyntetisk makrolid-antibiotika. Tre amingrupper substitueret til den makrocycliske laktoring giver molekylet en triple basisk karakter. Dette produkt har en lang virkningstid. Imidlertid er den eksakte varighed af den kliniske effekt efter en enkelt injektion ikke fastlagt.

Makrolider er almindeligvis bakteriostatisk antibiotika, men kan for nogle patogener være baktericide. De inhiberer biosyntesen af essentielle proteiner ved selektiv binding til bakteriens ribosomale RNA, hvorved forlængelsen af peptidkæden blokeres. Virkningen er almindeligvis tidsafhængig.

Tildipirosins antimikrobielle virkningsspektrum inkluderer:

Actinobacillus pleuropneumoniae, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* og *Haemophilus parasuis*, som er de bakterielle patogener, der hyppigst er involveret i luftvejsinfektioner hos svin (SRD).

In vitro er virkningen af tildipirosin bakteriostatisk over for *Pasteurella multocida* og *B. bronchiseptica*, og baktericid over for *A. pleuropneumoniae* og *H. parasuis*.

Mindste hæmmende koncentration (MIC) for relevante patogener (vildtypefordelt) er angivet i nedenstående skema:

Dyrearter	Spredning (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (n=50)	2-16	2	4
<i>Bordetella bronchiseptica</i> (n=50)	0,5-8	2	2
<i>Pasteurella multocida</i> (n=50)	0,125-2	0,5	1
<i>Haemophilus parasuis</i> (n=50)	0,032-4	1	2

Følgende breakpoints for tildipirosin er fastlagt for luftvejsinfektioner hos svin (i henhold til CLSI Guideline VET02 A3):

Dyrearter	Indhold i disken	Zone-diameter (mm)			MIC breakpoint (µg/ml)		
		S	I	R	S	I	R
<i>A. pleuropneumoniae</i>	60 µg	–	–	–	16	–	–
<i>P. multocida</i>		≥ 19	–	–	4	–	–
<i>B. bronchiseptica</i>		≥ 18	–	–	8	–	–

S: følsom; I: middelfølsom; R: resistent

Resistens over for makrolider skyldes almindeligvis tre mekanismer: (1) Ændringen af det ribosomale angrebepunkt (methylering), som ofte kaldes MLS_B-resistens, da det påvirker makrolider, lincosaminer og gruppe B streptograminer. (2) Anvendelse af aktive effluksmekanismer. (3) Produktion af inaktiverende enzymer. Krydsresistens mellem tildipirosin og andre makrolider, lincosamider og streptograminer må almindeligvis forventes.

Data blev indsamlet for zoonotiske og kommensale bakterier. MIC-værdier for *Salmonella* blev angivet at være i området 4-16 µg/ml, og alle stammer var vild-typer. For *E. coli*, *Campylobacter* og *Enterococci*, blev både vild- og ikke vild-fænotyper observerede (MIC-værdier mellem 1- >64µg/ml).

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Efter behandling af svin med en enkelt intramuskulær dosis på 4 mg/kg kropsvægt blev tildipirosin hurtigt absorberet og nåede en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration på 0,9 µg/ml inden for 23 minutter (T_{max}). Makrolider er kendetegnet ved udtalt fordeling til væv.

At akkumulering sker, hvor luftvejsinfektionen foregår, er påvist ved høje og vedvarende tildipirosinkoncentrationer i lunge og bronchialvæske (indsamlet post mortem), som langt overstiger dem i blodplasma. Den gennemsnitlige terminale halveringstid er 4,4 døgn.

In vitro er binding af tildipirosin til proteiner i plasma hos svin begrænset til ca. 30%.

Det antages, at metabolismen af tildipirosin hos svin foregår ved reduktion og sulfatkonjugation efterfulgt af hydrering (eller ringåbning), ved demetylering, ved dihydroxylering samt ved S-cystein og S-glutation konjugation.

Den gennemsnitlige totale udskillelse inden for 14 døgn af den samlede indgivne dosis var ca. 17% i urin og 57% i fæces.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Citronsyremonohydrat
Propylenglycol
Vand til injektionsvæsker

6.2 Væsentlige uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 2 år.
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25 °C.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Type I brune hætteglas med chlorobutyl-gummiprop og en aluminiumshætte.
Æske indeholdende 1 hætteglas på 20 ml, 50 ml, 100 ml eller 250 ml.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Intervet International B. V.
Wim de Körverstraat 35
5831 AN Boxmeer
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/11/124/001-004

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. maj 2011.

Dato for seneste fornyelse af markedsføringstilladelsen:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

11. FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.