

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

ZUPREVO 180 mg/ml injektionsvæske, opløsning til kvæg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder:

Aktivt stof:

Tildipirosin 180 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

Kvæg

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

Til terapeutisk og forebyggende behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg (BRD) forårsaget af tildipirosin-følsomme *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*. Sygdommen bør være diagnosticeret i besætningen, før forebyggende behandling indledes.

4.3 Kontraindikationer

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

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

Ingen.

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.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

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.

Der bør udvises særlig opmærksomhed for at undgå selvinjektion ved hændeligt uheld, da toksikologiske studier på laboratoriedyr har vist kardiovaskulære virkninger 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.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

I meget sjældne tilfælde kan der forekomme anafylaktiske reaktioner med potentiel dødelig udgang.

Injektionssmerter og hævelse på injektionsstedet forekommer meget hyppigt hos behandlede dyr. Der kan hos enkelte dyr i forbindelse med hævelse på injektionsstedet være smerte ved palpation i op til et døgn efter administration af det maksimale doseringsvolumen på 10 ml. Hævelserne er forbigående og vil sædvanligvis forsvinde inden for 7 til 16 døgn; hos enkelte dyr vil hævelsen vedvare i op til 21 døgn.

De histopatologiske forandringer på injektionsstedet vil stort set forsvinde inden for 35 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 subkutan anvendelse.

Giv kun én dosis af 4 mg tildipirosin/kg kropsvægt (svarende til 1 ml/45 kg kropsvægt).

Ved behandling af kvæg over 450 kg kropsvægt deles dosis, således at der ikke gives mere end 10 ml på ét injektionssted.

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

For at 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 2 til 3 døgn efter injektion. Hvis de kliniske symptomer på luftvejssygdom persisterer eller forværres, 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

Hos kalve behandlet med én subkutan injektion med 10 gange den anbefalede dosis (40 mg/kg kropsvægt) og med gentagen subkutan administration af tildipirosin (3 gange med et interval på 7 døgn) på 4, 12 og 20 mg/kg (1, 3 og 5 gange den anbefalede kliniske dosis) blev tildipirosin tolereret godt, bortset fra forbigående kliniske symptomer, som kan skyldes ubehag fra og hævelse på injektionsstedet forbundet med smerte hos nogle dyr.

4.11 Tilbageholdelsestid

Kvæg (slagtning): 47 dage

Ikke godkendt til lakterende dyr, der producerer mælk til konsum.

Må ikke bruges til drægtige dyr, som skal producere mælk til konsum, inden for 2 måneder før forventet kælvning.

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 laktonring 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:

Mannheimia haemolytica, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni*, som er de bakterielle patogener, der hyppigst er involveret i luftvejsinfektioner hos kvæg (BRD). *In vitro* er virkningen af tildipirosin baktericid over for *M. haemolytica* og *H. somni*, og bakteriostatisk over for *P. multocida*.

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>Mannheimia haemolytica</i> (n=50)	0,125->64	0,5	1
<i>Pasteurella multocida</i> (n=50)	0,125-2	0,5	0,5
<i>Histophilus somni</i> (n=50)	0,5-4	2	4

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

Indikation Dyrearter	Indhold i disken	Zone-diameter (mm)			MIC breakpoint (µg/ml)		
		S	I	R	S	I	R
Luftvejsinfektioner hos svin	60 µg						
<i>M. haemolytica</i>		≥ 20	17-19	≤ 16	4	8	16

<i>P. multocida</i>	≥ 21	18–20	≤ 17	8	16	32
<i>H. somni</i>	≥ 17	14–16	≤ 13	8	16	32

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 til at være i området 4-16 µg/ml, og alle stammer var vildtyper. 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 kvæg med en enkelt subkutan dosis på 4 mg/kg kropsvægt blev tildipirosin hurtigt absorberet med en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration på 0,7 µg/ml inden for 23 minutter (T_{max}) og en høj total biotilgængelighed (78,9%).

Makrolider er kendetegnet ved udtalt fordeling til væv.

At akkumulering sker, der hvor luftvejsinfektionen foregår, er påvist ved høje og vedvarende tildipirosinkoncentrationer i lunge og bronchialvæske, som langt overstiger dem i blodplasma. Den gennemsnitlige terminale halveringstid er ca. 9 døgn.

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

Det antages at metaboliseringen af tildipirosin hos kvæg foregår ved frakløvning af mycaminose-sukkerdelen, ved reduktion og sulfatkonjugation efterfulgt af hydrering (eller ringåbning), ved demethylering, ved mono- eller dihydroxylering efterfulgt af dehydrering samt ved S-cystein og S-glutation konjugation.

Den gennemsnitlige totale udskillelse inden for 14 døgn af den samlede indgivne dosis var ca. 24% i urin og 40% i fæces.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Citronsyremonohydrat
Propylenglycol
Vand til injektionsvæsker

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, 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/2/11/124/005-008

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.