

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

ZUPREVO 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning til svin

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Aktivt stof:

1 ml indeholder:

Tildipirosin 40 mg.

### Hjælpestoffer:

| Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele |
|----------------------------------------------------------------|
| Citronsyremonohydrat                                           |
| Propylenglycol                                                 |
| Vand til injektionsvæsker                                      |

Klar, gullig opløsning

## 3. KLINISKE OPLYSNINGER

### 3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Svin

### 3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

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

Tilstedeværelse af sygdommen i besætningen skal være fastlagt før produktet anvendes.

### 3.3 Kontraindikationer

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

Må ikke administreres intravenøst.

Må ikke administreres samtidig med andre makrolider eller lincosamider (se pkt. 3.8).

### 3.4 Særlige advarsler

I henhold til principper for ansvarlig brug er metafylaktisk brug af veterinærlægemidlet 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 veterinærlægemidlet 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).

Der er krydsresistens til andre makrolider.

### 3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Anvendelse af veterinærlægemidlet bør baseres på identifikation og resistensundersøgelser af målpatogenet/målpatogenerne. Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen baseres på epidemiologiske oplysninger og viden om målpatogenernes modtagelighed på bedriftsniveau eller på lokalt/regionalt plan. Anvendelse af veterinærlægemidlet bør være i overensstemmelse med officiel, national og lokal antibiotikapolitik.

Kun til intramuskulær anvendelse. Der skal udvises god veterinærfaglig praksis med særlig opmærksomhed på brug af korrekt injektionssted samt kanylestørrelse og længde (passende til dyrets størrelse og vægt).

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:

Ved overfølsomhed over for tildipirosin bør kontakt med veterinærlægemidlet undgås.

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 utilsigtet 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.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

### 3.6 Bivirkninger

Svin:

|                                                                                                   |                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meget almindelig<br>(> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):                                            | Øjeblikkelig smerte efter injektion, hævelse på injektionssted <sup>1</sup> ,<br>Reaktion på injektionssted <sup>2</sup> |
| Sjælden<br>(1 til 10 dyr ud af 10 000 behandlede dyr):                                            | Anafylaksi <sup>3</sup>                                                                                                  |
| Meget sjælden<br>(< 1 dyr ud af 10 000 behandlede dyr,<br>herunder enkeltstående indberetninger): | Letargi <sup>4</sup>                                                                                                     |

<sup>1</sup>kan være til stede op til 6 dage efter behandling

<sup>2</sup>histopatologiske, fuldstændig forsvundet inden for 21 døgn

<sup>3</sup>kan være dødelig

<sup>4</sup>er observeret hos smågrise og er forbigående

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

### **3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning**

Veterinærlægemidlets 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 benefit/risk-forholdet.

### **3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Produktet må ikke administreres samtidig med antibiotika med samme virkningsmekanisme, såsom andre makrolider eller lincosamider. Se også pkt. 3.3 og 3.4.

### **3.9 Administrationsveje og dosering**

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 dosering bør legemsvægten beregnes så nøjagtigt 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.

### **3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)**

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. Muskeltremor 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 tremor 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.

### 3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

### 3.12 Tilbageholdelsestider

Slagtning: 9 dage

## 4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

### 4.1 ATCvet-kode: QJ01FA96.

### 4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Tildipirosin er et 16-leddet semisyntetisk makrolid-antibiotika. Tre amingrupper substitueret til den makrocycliske laktonring giver molekylet en tribel 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 bakteriostatiske 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*, *Bordetella bronchiseptica*, *Glaesserella parasuis* og *Pasteurella multocida*, som er de bakterielle patogener, der hyppigst er involveret i luftvejsinfektioner hos svin (SRD).

*In vitro* er virkningen af tildipirosin bakteriostatisk over for *B. bronchiseptica* og *Pasteurella multocida*, og baktericid over for *A. pleuropneumoniae* og *G. parasuis*. Mindste hæmmende koncentration (MIC) for relevante patogener (vildtypefordelt) er angivet i nedenstående skema:

| Dyrearter                                     | Spredning (µg/ml) | MIC <sub>50</sub> (µg/ml) | MIC <sub>90</sub> (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>Glaesserella 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<sub>B</sub>-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).

### 4.3 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<sub>max</sub>). 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 demethylering, 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.

## 5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 5.1 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

### 5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 2 år.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

### 5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Må ikke opbevares over 25 °C.

### 5.4 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.

#### **5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf**

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

#### **6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Intervet International B. V.

#### **7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/2/11/124/001–004

#### **8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE**

Dato for første markedsføringstilladelse: 06/05/2011

#### **9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET**

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

#### **10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER**

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).