LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

23. januar 2025

PRODUKTRESUMÉ

for

Huvexxin, injektionsvæske, opløsning 100 mg/ml

0. D.SP.NR.
32667

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Huvexxin

Lægemiddelform: Injektionsvæske, opløsning
Styrke: 100 mg/ml

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

Aktivt stof:

Tulathromycin 100 mg

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele	**Kvantitativ sammensætning, hvis oplysningen er vigtig for korrekt administration af veterinærlægemidlet**
Monothioglycerol	5 mg
Propylenglycol	
Citronsyre	
Saltsyre, koncentreret	
Natriumhydroxid (til pH-justering)	
Vand til injektionsvæsker	

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg, svin og får.

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

Kvæg
Behandling og metafylakse af bovin luftvejssygdom (BRD) forårsaget af tulathromycin-følsomme *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Sygdommen skal være konstateret i besætningen, inden veterinærlægemidlet anvendes.

Behandling af infektiøs bovin keratoconjunctivitis (IBK) forårsaget af *Moraxella bovis*, som er følsom for tulathromycin.

Svin
Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af tulathromycin-følsomme *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumonia, Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Sygdommen skal være til stede i besætningen, før veterinærlægemidlet anvendes. Veterinærlægemidlet må kun bruges, hvis svinene forventes at udvikle sygdommen inden for 2-3 dage.

Får
Behandling af de tidlige stadier af smitsom pododermatitis (klovsyge) forårsaget af virulent *Dichelobacter nodosus*, som kræver systemisk behandling.

3.3 Kontraindikationer

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

3.4 Særlige advarsler

Krydsresistens med andre makrolider forekommer. Må ikke anvendes samtidigt med antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme, såsom andre makrolider eller lincosamider.

Får:

Effekten af den anti-mikrobielle behandling af klovsyge kan blive reduceret af andre faktorer, såsom våde omgivelser, samt uhensigtsmæssigt driftsledelse. Behandling af klovsyge skal derfor gennemføres sammen med andre redskaber til besætningsstyring, fx at sørge for tørre omgivelser.

Antibiotikabehandling af godartet klovsyge anses ikke for hensigtsmæssigt. Tulathromycin udviste begrænset effekt hos får med alvorlige kliniske tegn eller kronisk klovsyge og bør derfor kun gives på et tidligt stadie af klovsyge.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:
Anvendelse af veterinærlægemidlet bør være baseret på følsomhedstest af bakterien isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen baseres på lokal (regions- eller bedriftsniveau) epidemiologisk information om følsomhed hos målbakterierne.

Den officielle nationale og regionale politik om antimikrobielle midler skal tages i betragtning ved brugen af veterinærlægemidlet.

Anvendelse af veterinærlægemidlet, som afviger fra vejledningerne i produktresumeet, kan øge forekomsten af bakterier, som er resistente over for tulathromycin og kan nedsætte effekten af behandlingen med andre makrolider, lincosamider og gruppe B-streptograminer pga. risiko for krydsresistens.

Hvis der forekommer en overfølsomhedsreaktion, skal passende behandling straks administreres.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:
Tulathromycin er irriterende for øjnene. I tilfælde af kontakt med øjnene ved hændeligt uheld, skal øjnene straks skylles i rent vand.

Tulathromycin kan forårsage overfølsomhed ved hudkontakt, hvilket fx kan give hudrødme (erytem) og/eller dermatitis. I tilfælde af spild på huden ved hændeligt uheld, vask straks huden med vand og sæbe.

Vask hænderne efter brug.

I tilfælde af utilsigtet selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion efter eksponering ved et uheld (kendes ved fx kløe, åndedrætsbesvær, udslæt, hævelser i ansigtet, kvalme, opkastning), skal passende behandling gives. Søg straks lægehjælp, og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:
Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Kvæg:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Smerter på injektionsstedet[1] Hævelse på injektionsstedet[1] Reaktioner på injektionsstedet (kongestion, ødem, fibrose og blødning)[2]

[1]forbigående og kan vare op til 30 dage
[2]reversibel og til stede i cirka 30 dage efter injektion

Svin:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Reaktioner på injektionsstedet (kongestion, ødem, fibrose og blødning)[3]

[3]reversibel og til stede i cirka 30 dage efter injektion

Får:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Ubehag (f.eks. hovedrystning – adfærdsforstyrrelser, kløe på injektionsstedet, angst)[4]

[4]disse tegn er forbigående og forsvinder inden for få minutter

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 også indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Drægtighed og laktation:
Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske virkninger. Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. 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

Ingen kendte.

3.9 Administrationsveje og dosering

Kvæg
Subkutan anvendelse.
En enkelt subkutan injektion af 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt). Til behandling af kvæg med en legemsvægt på over 300 kg deles dosen således, at højst 7,5 ml injiceres på samme sted.

Svin
Intramuskulær anvendelse.
En enkelt intramuskulær injektion af 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt) i nakkemusklen.

Til behandling af svin med over 80 kg legemsvægt deles dosen således, at ikke mere end 2 ml injiceres på samme sted.

Ved alle luftvejssygdomme anbefales det at behandle dyrene i de tidlige stadier af sygdommen og vurdere behandlingsresponset inden for 48 timer efter injektionen. Hvis de kliniske tegn på luftvejssygdom forsætter eller forværres, eller hvis der er tilbagefald, bør der behandles med et andet antibiotikum, og fortsættes hermed indtil de kliniske tegn er forsvundet.

Får
Intramuskulær anvendelse.
En enkelt intramuskulær injektion af 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt) i nakkemusklen.

For at sikre korrekt dosering bør legemsvægten beregnes så nøjagtigt som muligt. Lukningen kan punkteres sikkert op til 15 gange. For at forebygge overdreven anstikning af proppen skal der bruges et passende doseringsværktøj.

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

Hos kvæg blev der ved doser på tre, fem eller ti gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn på ubehag fra injektionsstedet, som inkluderede rastløshed, hovedrystning, skraben i jorden og kortvarig nedsat foderindtag. Hos kvæg doseret med fem til seks gange anbefalet dosis er der observeret mild myokardie-degeneration.

Hos unge svin med en vægt på ca. 10 kg, som fik tre eller fem gange den anbefalede dosis, blev der set kortvarige tegn på ubehag på injektionsstedet herunder skrigen og rastløshed. Halthed blev også observeret, når bagbenet blev brugt som injektionssted.

Hos lam (ca. 6 uger gamle) er der ved doser på tre eller fem gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn på ubehag på injektionsstedet, herunder at gå baglæns, hovedrystning, gnubben på injektionsstedet, lægge sig ned og rejse sig op, brægen.

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 Tilbageholdelsestid(er)

Slagtning:
Kvæg: 22 dage.
Svin: 13 dage.
Får: 16 dage.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.
Må ikke anvendes til drægtige dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde, inden for 2 måneder forud for den forventede fødsel.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode:

QJ01FA94.

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Tulathromycin er et semi-syntetisk makrolid antimikrobielt stof, som stammer fra et fermenteringsprodukt. Det adskiller sig fra mange andre makrolider ved at have en langvarig

virkningstid, til dels pga. de tre aminogrupper. Derfor har det fået den kemiske under-gruppebetegnelse triamilid.

Makrolider er bakteriostatisk virkende antibiotika og hæmmer vigtige protein-biosynteser i kraft af deres selektive binding til bakteriel ribosom RNA. De virker ved at stimulere spaltningen af peptidyl-tRNA fra ribosomerne under translokationsprocessen.

Tulathromycin er aktivt *in vitro* mod *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni,* og *Mycoplasma bovis*, og *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumonia, Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* de patogene bakterier, som oftest forårsager luftvejsinfektioner hos kvæg og svin. Forhøjede værdier af den mindste hæmmende koncentration (MIC) er fundet i nogle isolater af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae. In vitro* aktivitet mod *Dichelobacter nodosus (vir)*, det bakterielle patogen, som oftest forbindes med smitsom pododermatitis (klovsyge) hos får er påvist.

Tulathromycin har også *in vitro* aktivitet mod *Moraxella bovis*, den patogene bakterie, som oftest forårsager Infektiøs Bovin Keratoconjunctivitis (IBK).

The Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI har fastsat de kliniske grænseværdier for tulathromycin over for *M. haemolytica, P. multocida*, og *H. somni,* der stammer fra luftvejene hos kvæg og *P. multocida* og *B. bronchiseptica,* der stammer fra luftvejene hos svin, som ≤16 µg/ml følsom og ≥64 µg/ml resistent. For *A. pleuropneumoniae,* der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til ≤64 µg/ml. CLSI har også publiceret kliniske grænseværdier for tulathromycin baseret på en diskdiffusionsmetode (CLSI-dokument VET08, 4. udg, 2018). Der er ikke fastsat nogen kliniske grænseværdier for *H. parasuis*. Hverken EUCAST eller CLSI har udviklet standardmetoder til test af antibakterielle midler mod veterinære Mycoplasma arter, og derfor er der ikke blevet fastsat nogen fortolkningskriterier.

Resistens over for makrolider kan udvikles ved mutationer i gener, som koder for ribosomalt RNA (rRNA) eller nogle ribosomale proteiner, gennem enzymatisk modifikation (metylering) af det specifikke 23S rRNA, hvilket generelt forøger krydsresistens med lincosamider og gruppe B-streptograminer (MLS_B-resistens), ved enzymatisk deaktivering eller ved makrolid efflux. MLS_B-resistens kan være konstitutiv eller inducerbar. Resistens kan være kromosomisk eller plasmid-kodet, og kan være overførbar, hvis associeret med transposoner, plasmider, integrerede og konjugerende elementer. Desuden forbedres den genomiske plasticitet i *Mycoplasma* af horisontal overførsel af store kromosomale fragmenter.

Foruden de anti-mikrobielle egenskaber udviser tulathromycin immun-modulerende og anti-inflammatorisk aktivitet i eksperimentelle studier. I både bovine og porcine polymorfonukleære celler (PMNs; neutrophiler) fremmer tulathromycin apoptose (programmeret celledød) og nedbrydning af apototiske celler af makrofager. Det sænker produktionen af de pro-inflammatoriske mediatorer leukotriene B4 og CXCL-8 og inducerer produktion af anti-inflammatorisk og pro-resolverende lipid lipoxin A4.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Hos kvæg var den farmakokinetiske profil for tulathromycin, når det blev administreret som en enkelt subkutan dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, karakteriseret af hurtig og omfattende absorption efterfulgt af høj distribution og langsom eliminering. Den maksimale

koncentration (C_{max}) i plasma var ca. 0,5 µg/ml; dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering (T_{max}).
Tulathromycin koncentrationer i lunge-homogenat var betydeligt større end i plasma. Der er stærk evidens for en betydelig akkumulering af tulathromycin i neutrofile og alveolære makrofager. *In vivo* koncentrationen af tulathromycin ved infektionsstedet i lungen er ikke kendt. Maksimale koncentrationer blev efterfulgt af en langsom nedgang i systemisk eksponering med en tilsyneladende eliminerings-halveringstid ($t_{1/2}$) på 90 timer i plasma. Plasma proteinbindingen var lav, ca. 40 %. Fordelingsvolumen ved ligevægtstilstand (V_{ss}) bestemt efter intravenøs administration var 11 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter subkutan administration i kvæg var ca. 90 %.

Hos svin var den farmakokinetiske profil for tulathromycin, efter en enkelt intramuskular dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, karakteriseret af hurtig og stor absorption efterfulgt af høj distribution og langsom eliminering. Den maksimale koncentration (C_{max}) i plasma var ca. 0,6 µg/ml; dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering (T_{max}).

Tulathromycin koncentrationer i lunge-homogenat var betydeligt større end dem i plasma. Der er stærk evidens for en betydelig akkumulering af tulathromycin i neutrofile og alveolære makrofager. *In vivo* koncentrationen af tulathromycin ved infektionsstedet i lungen er ikke kendt. Maksimale koncentrationer blev efterfulgt af en langsom nedgang i systemisk eksponering med en tilsyneladende eliminerings-halveringstid (t1/2) efter ca. 91 timer i plasma. Plasma proteinbindingen var lav, ca. 40 %. Distributionsvolumen ved ligevægtstilstand (V_{ss}) bestemt efter intravenøs administration var 13,2 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær administration i svin var ca. 88 %.

Hos får var den farmakokinetiske profil for tulathromycin, efter en enkelt intramuskulær dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, opnået ved en maksimal plasmakoncentration (C_{max}) på 1,19 µg/ml. Dette blev opnået ca. 15 minutter (T_{max}) efter dosering og eliminerings-halveringstid ($t_{1/2}$) var 69,7 timer.
Plasma proteinbindingen var ca. 60-75 %. Fordelingsvolumen ved ligevægtstilstand (V_{ss}) bestemt efter intravenøs administration var 31,7 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter subkutan administration i får var 100 %.

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

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsforhold for dette veterinærlægemiddel.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Type I farveløst hætteglas med chlorobutyl gummiprop og en aluminiumhætte.

Pakningsstørrelser:
Karton med et hætteglas à 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

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
Belgien

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

66743

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

3. april 2023

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

23. januar 2025

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

BP

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen.