

INDEHUGSEDEL:

Huvexin 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning til kvæg, svin og får

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG MÆRFRA

Indehaveren af markedsføringsstilladelsen:

Huvepharma NV
Uitbreidingsstraat 80
2600 Antwerpen
Belgien

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

Biovet JSC
39 Petar Rakov Str
4550 Peshtera
Bulgarien

2. VETERINÆR/LÆGEMIDLETS NAVN

Huvexin 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning til kvæg, svin og får
Tulathromycin

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(ER) OG ANDRE INDHOLDSTILDELSER

En ml indeholder:

Aktivt stof:	100 mg
Hjælpesstof:	
Monothioglycerol	5 mg

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler.

4. INDIKATIONER**Kvæg**

Behandling og forebyggelse af bovin luftvejs sygdom (BRD) i forbindelse med *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*, som er følsomme over for tulathromycin. Sygdommen skal være til stede i gruppen, før veterinær lægemidlet anvendes. Behandling af smitsom bovin keratoconjunctivitis (IBK) forårsaget af *Moraxella bovis*, som er følsom over for tulathromycin.

Svin

Behandling og forebyggelse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*, som er følsomme over for tulathromycin. Sygdommen skal være til stede i gruppen, før veterinær lægemidlet anvendes. Veterinær lægemidlet må kun bruges, hvis svine ne forventes at udvikle sygdommen inden for 2-3 dage.

Får

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

5. KONTRAINDIKATIONER

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

6. BIVIRKNINGER

Subkutan applikation af veterinær lægemidlet til kvæg forårsager ofte forbigående smertereaktion

og lokal hævelse på injektionsstedet, som kan være i op til 30 dage. En sådan reaktion har ikke været observeret hos svin og får efter intramuskulær injektion.

Reaktioner i vævet på injektionsstedet (herunder forbigående reaktioner som forstoppelse, ødemer (væskeansamlinger), fibrose og blødning) er meget almindelige hos kvæg og svin i omkring 30 dage efter injektion.

Hos får er kortvarige tegn på ubehag (hovedrysten, gnubben på injektionsstedet, gågblæns) meget almindelige efter intramuskulær injektion. Disse tegn forsvinder i løbet af et par minutter.

Hypoglykæmi af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

Alternativt kan du indberette observerede bivirkninger via det nationale bivirkningssystem:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

7. DYREARTER

Kvæg, svin og får

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**Kvæg**

Subkutan anvendelse.

En enkelt subkutan injektion med 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 med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt) i nakkemusklern.

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

Får

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt intramuskulær injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt) i nakkemusklern.

Vær opmærksom på, at dyrlægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid dyrlægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Ved alle luftvejs sygdomme anbefales det at behandle dyrene i de tidlige stadier af sygdommen og vurdere behandlingsresponsen inden for

48 timer efter injektionen. Hvis de kliniske tegn på luftvejs sygdom fortsætter eller forværres, eller hvis der er tilbagefald, bør der behandles med et andet antibiotikum og fortsættes hermed, indtil de kliniske tegn er forsvundet.

For at sikre den korrekte dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt for at undgå underdosering. Luksningen kan punkteres sikkert op til 15 gange. For at forebygge overdreven anstigning af proppen skal der bruges et passende doseringsværktøj.

10. 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 fødselsdato.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares udløst og lyseholdt.

Dette veterinær lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke dette veterinær lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevarings tid efter første åbning af beholderen: 28 dage.

12. SÆRLIGE ADVARSLER**Særlige advarsler for hver dyreart**

Krydsresistens med andre makrolider forekommer. Bør ikke anvendes samtidig med antimikrobielle midler med en lignende virkemåde, såsom andre makrolider eller linkosamider.

Til får

Virkingen af den anti-mikrobielle behandling af klovsyge kan blive reduceret af andre faktorer, såsom våde omgivelser samt uhensigtsmæssig driftsledelse. Behandling af klovsyge skal derfor gennemføres sammen med andre redskaber til besætningsstyring, f.eks. at søge for tørre omgivelser.

Antibiotikabehandling af godartet klovsyge anses ikke for hensigtsmæssig. Tulathromycin udviste begrænset virkning til får med alvorlige kliniske tegn eller kronisk klovsyge og bør derfor kun gives i et tidligt stadium af klovsyge.

Særlige forsigtighedsregler til brug hos dyr

Anvendelse af veterinær lægemidlet bør være baseret på følsomhedsstadiet af bakterien isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen baseres på lokal (regions-m eller bedrifts niveau) epidemiologisk information om følsomhed hos mål bakterierne. Fødevarestyrelsens gældende retningslinjer bør konsulteres for anvendelse. Anvendelse af præparatet, som afviger fra vejledningerne i produktresuméet, kan øge forekomsten af bakterier, som er resistente over for tulathromycin og kan nedsætte virkningen af behandlingen med andre makrolider, linkosamider og gruppe B streptograminer pga. potentialet for krydsresistens.

Hvis en overfølsomhedsreaktion forekommer, skal passende behandling straks administreres.

Særlige forholdsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet 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 f.eks. kan give gære hududmæthed (erytmer) og/eller dermatitis. I tilfælde af spild på huden ved hændeligt uheld, vask straks huden med sæbe og vand.

Vask hænderne efter brug.

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

Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion efter eksponering ved et uheld (opdaget pga. f.eks. kløe, åndedrætsbesvær, udsælt, hævelser i ansigtet, kvalme, opkastning), skal passende behandling gives. Søg straks lægehjælp, og vis indlæggelsen eller etiketten til lægen.

Drægtighed og laktation

Laboratorieundersøgelser med rotter og kaniner har ikke vist teratogene virkninger (misdannelse hos fosteret) eller føtal eller maternel toksicitet (skadelig virkning for fosteret eller hunnen). Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk forholdet.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift)

Hos kvæg blev der ved doser på tre, fem eller ti gange den anbefalede dosis set forbigående tegn på ubehag på injektionsstedet, som omfattede rastløshed, hovedrysten, skrabning i jorden og kortvarig nedsat føderindtag. Hos kvæg, som har fået 5 til 6 gange den anbefalede dosis, er der set mild skade på muskeltævet i hjertet.

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 meget skrig 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 set forbigående tegn på ubehag på injektionsstedet, herunder at gå baglæns, hovedrysten, gnubning på injektionsstedet, lægge sig ned og rejse sig op, brægen.

Uforlideligheder

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

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Kontakt din dyrlæge eller apotekspersonalet vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet. Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGGESDLEN

Maj 2023

15. ANDRE 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. det tre aminogrupe. Derfor har det fået den kemiske undergruppebetegnelse triamolid.

Makrolider er bakteriostatisk virkende antibiotika og hæmmer vigtige protein-biosyntese i kraft af deres specifikke binding til bakteriel ribosom RNA. De virker ved at stimulere spaltningen af peptidyl-TRNA fra ribosomer under translokationsprocessen.

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

Tulathromycin har også *in vitro* aktivitet mod *Moraxella bovis*, den patogene bakterie, som oftest forårsager Infektios Bovin Keratoconjunctivitis (BK). *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 svin og *P. multocida* og *B. bronchiseptica*, der stammer fra luftvejene hos svin som $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ følsom og $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI har også publiceret kliniske grænseværdier for tulathromycin baseret på en disk-diffusionsmetode (CLSI dokument VET08, 4. udg., 2018). Der er ikke fastsat nogen kliniske grænseværdier for *H. parasuis*. Hvis enten 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 mod 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 øger krydsresistens med lincosamider og gruppe B streptograminer (MLS₂-resistens), ved enzymatisk deaktivering eller ved makrolid efflux. MLS₂-resistens kan være konstitutiv eller inducerbar. Resistens kan være kromosomisk eller plasmidkodet og kan være overførbar, hvis associeret med transposoner, plasmider, integrative og konjugerende elementer. Desuden forbedres den genomske plasticitet i *Mycoplasma* af horisontal overførsel af store kromosomale fragmenter.


Foruden de anti-mikrobielle egenskaber udviser tulathromycin immun-modulerende og anti-inflammatoriske aktivitet i eksperimentelle studier. I både bovine og porcine polyomfonukleære celler (PMNs; neutrophils), fremmer Tulathromycin

apoptose (programmeret celledød) og nedbrydning af apototiske celler af markofagter. Det sænker produktionen af de pro-inflammatoriske mediatorer leukotriener B4 og CXCL-8 og inducerer produktion af anti-inflammatorisk og pro-resolverende lipid lipoxin A4.

Hos kvæg var den farmakokinetiske profil for tulathromycin, efter en enkelt subkutan dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, karakteriseret af hurtig og omfattende absorption efterfulgt af høj distribution og langsom eliminerings. 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 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 ($t_{1/2}$) på 90 timer i plasma. Plasma proteinbindingen var lav, ca. 40%. Distributionsvolumen ved ligevægtstilstand (V_d) 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 intramuskulær dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, karakteriseret af hurtig og omfattende absorption efterfulgt af høj distribution og langsom eliminerings. 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 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 ($t_{1/2}$) efter ca. 91 timer i plasma. Plasma proteinbindingen var lav, ca. 40%. Distributionsvolumen ved ligevægtstilstand (V_d) 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%. Distributionsvolumen ved ligevægtstilstand (V_d) bestemt efter intravenøs administration var 31,7 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter subkutan administration i får var 100%. 20 ml, 50 ml, 100 ml, og 250 ml type I farveløst hætteglas med chlorobutyl gummpipor og aluminiumhætte i kartonæsker. Et hætteglas pr. æske. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført. Du bedes kontakte indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette veterinærlægemiddel.

Date	09-2023	Product	Huvexxin 100 mg/ml, 20 ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml
Label identifier number	HLf1020v2-Huvx100inj-DK0923	Country	DK
Paper weight, g/m ²	60 g/m ²	Text size	6 pt
Dimensions	140x160 mm	Font	Arial Narrow
Type of Printing	Offset	Unroll - scheme	
Type of Packing	Leaflet	Logo	 HUVEPHARMA [®]
Colors	Black	Author	Novis Design