

BD/2021/REG NL 122430/zaak 921196

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Krka d.d., Novo mesto te Novo mesto d.d. 11 mei 2021 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Tuloxxin 100 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en schapen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 122430**;

Gelet op artikel 2.16 en artikel 2.18 van het Besluit diergeneesmiddelen;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Tuloxxin 100 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en schapen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 122430**, zoals aangevraagd d.d. 11 mei 2021, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Tuloxxin 100 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en schapen, REG NL 122430** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **Tuloxxin 100 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en schapen, REG NL 122430** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.
4. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:

Na wijziging van de handelsvergunning op verzoek van de handelsvergunninghouder dient:

- de fabrikant het diergeneesmiddel met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) niet meer te vervaardigen;

BD/2021/REG NL 122430/zaak 921196

- de bestaande voorraad met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) binnen 6 maanden te worden afgeleverd aan de groot- en/of kleinhandel.
5. Dit besluit wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren.
6. De gewijzigde handelsvergunning treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 18 november 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J.A. Jonis', written over a light blue grid background.

dh. drs. J.A. Jonis

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Tuloxxin 100 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en schapen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tulathromycine 100 mg

Hulpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot licht gelige of licht bruinige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Rund, varken en schaap.

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Rund

Behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij het rund (BRD) die geassocieerd zijn met *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis* die gevoelig zijn voor tulathromycine. Voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient aanwezigheid van de ziekte in de groep aangetoond te zijn.

Behandeling van infectieuze bovine keratoconjunctivitis (IBK) geassocieerd met *Moraxella bovis*, die gevoelig is voor tulathromycine.

Varken

Behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij het varken (SRD) die geassocieerd zijn met *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*, die gevoelig zijn voor tulathromycine. Voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient aanwezigheid van de ziekte in de groep aangetoond te zijn. Het diergeneesmiddel dient alleen te worden gebruikt als verwacht wordt dat de varkens binnen 2-3 dagen ziek zullen worden.

Schaap

Behandeling van de vroege stadia van infectieuze pododermatitis (rotkreupel) geassocieerd met virulente *Dichelobacter nodosus*, die een systemische behandeling vereist.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor macrolide antibiotica of één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Kruisresistentie met andere macroliden komt voor. Niet tegelijkertijd toedienen met antimicrobiële middelen met een soortgelijk werkingsmechanisme zoals andere macroliden of lincosamiden.

Schaap:

De werkzaamheid van de antimicrobiële behandeling van rotkreupel kan verminderd worden door andere factoren, zoals natte omgevingsomstandigheden, alsook ongepaste bedrijfsvoering. Behandeling van rotkreupel moet daarom samen met andere kuddebeheerprogramma's worden uitgevoerd, zoals bv het verstrekken van een droge omgeving.

Antibiotische behandeling van goedaardige rotkreupel wordt niet wenselijk geacht. Tulathromycine toonde beperkte werkzaamheid bij schapen met ernstige klinische symptomen of met chronische rotkreupel, en moet daarom alleen worden gegeven in een vroeg stadium van rotkreupel.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën.

Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen tulathromycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere macroliden, lincosamiden en groep B streptograminen, verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Als er een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet direct een geschikte behandeling worden gegeven.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Tulathromycine is irriterend voor de ogen. In geval van accidentele aanraking met de ogen, dienen de ogen onmiddellijk met schoon water te worden gespoeld.

Tulathromycine kan sensibilisatie veroorzaken bij contact met de huid. In geval van accidenteel contact met de huid, dient de huid onmiddellijk te worden gewassen met water en zeep.

Handen wassen na gebruik.

In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Subcutane toediening van het diergeneesmiddelaan runderen veroorzaakt zeer vaak voorbijgaande pijnreacties en lokale zwellingen op de injectieplaats die tot 30 dagen kunnen aanhouden. Dergelijke reacties werden niet gezien bij varkens en schapen na intramusculaire toediening.

Op de injectieplaats zijn bij runderen en varkens gedurende ongeveer 30 dagen na de injectie pathomorfologische reacties (inclusief reversibele veranderingen van congestie, oedeem, fibrose en bloeding) zeer vaak aanwezig.

Bij schapen komen voorbijgaande tekenen van ongemak (hoofd schudden, wrijven op de injectieplaats, terugdeinzen) zeer vaak voor na intramusculaire injectie. Deze symptomen verdwijnen binnen een paar minuten.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten. De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Runderen

Subcutaan gebruik.

Een eenmalige subcutane injectie van 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht). Voor behandeling van runderen zwaarder dan 300 kg lichaamsgewicht dient de dosis zodanig te worden verdeeld dat er op één plaats niet meer dan 7,5 ml geïnjecteerd wordt.

Varkens

Intramusculair gebruik.

Een eenmalige intramusculaire injectie van 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht) in de nek.

Voor behandeling van varkens zwaarder dan 80 kg lichaamsgewicht dient de dosis zodanig te worden verdeeld dat er op één plaats niet meer dan 2 ml geïnjecteerd wordt.

Voor elke respiratoire aandoening wordt het aanbevolen om de dieren in een vroeg stadium van de ziekte te behandelen en de respons op de behandeling binnen 48 uur na de injectie te evalueren. Als de klinische verschijnselen van de ademhalingsaandoening blijven bestaan of verergeren, of als er een terugval optreedt, dient de behandeling te worden gewijzigd, waarbij een ander antibioticum gebruikt dient te worden en de behandeling wordt voortgezet tot de klinische verschijnselen verdwenen zijn.

Schapen

Intramusculair gebruik.

Een eenmalige intramusculaire injectie van 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht) in de nek.

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden.

De stop kan tot 20 keer veilig worden doorprikt. Gebruik bij het behandelen van groepen dieren in één keer een opzuignaald die in de stop van de injectieflacon is geplaatst om overmatig aanprikken van de stop te voorkomen. De opzuignaald moet na de behandeling worden verwijderd.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Bij runderen werden, bij een dosering van drie, vijf of tien keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande verschijnselen waargenomen die toegeschreven werden aan irritatie van de injectieplaats, zoals: rusteloosheid, schudden met het hoofd, over de grond schrapen en een kortdurende vermindering van de voedselopname. Een milde myocardegeneratie is waargenomen bij runderen die vijf tot zes keer de aanbevolen dosis toegediend kregen.

Bij jonge biggen van ongeveer 10 kg die drie of vijf keer de therapeutische dosis kregen, werden voorbijgaande verschijnselen waargenomen die toegeschreven werden aan irritatie van de injectieplaats, zoals overmatige vocalisatie en rusteloosheid. Bij gebruik van de achterpoot als injectieplaats werd ook kreupelheid waargenomen.

Bij lammeren (ong. 6 weken oud) werden, bij een dosering van drie of vijf keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande verschijnselen waargenomen die toegeschreven werden aan irritatie van de injectieplaats, zoals: achteruit lopen, hoofd schudden, wrijven van de injectieplaats, liggen en opstaan, blaten.

4.11 Wachtijd(en)

Rund (vlees en slachtafval): 22 dagen

Varkens (vlees en slachtafval): 13 dagen

Schapen (vlees en slachtafval): 16 dagen

Niet goedgekeurd voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.

Niet gebruiken bij drachtige dieren bestemd voor de productie van melk voor humane consumptie binnen 2 maanden voor de verwachte partus.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibiotica voor systemisch gebruikt, macroliden.
ATCvet-code: QJ01FA94

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Tulathromycine is een semi-synthetisch macrolide antimicrobieel middel, afkomstig van een fermentatieproduct. Het verschilt van veel andere macroliden, omdat het een lange werkingsduur heeft, wat gedeeltelijk veroorzaakt wordt door de 3 amine groepen; daarom wordt het aangeduid als de chemische subklasse triamilide.

Macroliden zijn antibiotica met een bacteriostatische werking en verhinderen de essentiële eiwitbiosynthese door middel van hun selectieve binding aan bacterieel ribosomaal RNA. Dit vindt plaats door stimulering van de dissociatie van peptidyl-tRNA van het ribosoom tijdens het translocatie proces.

Tulathromycine bezit *in vitro* activiteit tegen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis*, en *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*, de bacteriële pathogenen die het meest geassocieerd worden met respiratoire aandoeningen van respectievelijk rund en varken. Bij sommige isolaten van *Histophilus somni* en *Actinobacillus pleuropneumoniae* werden verhoogde minimaal inhiberende concentratie (MIC) waarden gevonden. *In vitro* activiteit tegen *Dichelobacter nodosus* (*vir*), de bacteriële pathogeen die het meest geassocieerd wordt met infectieuze pododermatitis (rotkreupel) bij schapen, is aangetoond.

Tulathromycine bezit ook *in vitro* activiteit tegen *Moraxella bovis*, het bacteriële pathogeen dat gewoonlijk geassocieerd wordt met infectieuze bovine keratoconjunctivitis (IBK).

Het Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI heeft de klinische breekpunten voor tulathromycine tegen *M. haemolytica*, *P. multocida* en *H. somni* van respiratoire oorsprong bij runderen en *P. multocida* en *B. bronchiseptica* van respiratoire oorsprong bij varkens vastgesteld op ≤ 16 µg/ml gevoelig en ≥ 64 µg/ml resistent. Voor *A. pleuropneumoniae* van respiratoire oorsprong bij varkens is het gevoelige breekpunt vastgesteld op ≤ 64 µg/ml. Het CLSI heeft ook klinische breekpunten gepubliceerd voor tulathromycine op basis van een schijfdiffusiemethode (CLSI-document VET08, 4e editie, 2018). Er zijn geen klinische breekpunten beschikbaar voor *H. parasuis*. EUCAST noch CLSI hebben standaardmethoden ontwikkeld voor het testen van antibacteriële middelen tegen veterinaire *Mycoplasma*soorten en er zijn dus geen interpretatieve criteria vastgesteld.

Resistentie tegen macroliden kan zich ontwikkelen door mutatie in genen die ribosomaal RNA (rRNA) of sommige ribosomale eiwitten coderen; door enzymatische modificatie (methylering) van de 23S rRNA plaats, waardoor in het algemeen kruisresistentie ontstaat met lincosamiden en groep B streptogamines (MLS_B resistentie); door enzymatische inactivatie of door macrolide efflux. MLS_B resistentie kan constitutioneel of geïnduceerd zijn. Resistentie kan chromosomaal of plasmide-gecodeerd zijn en kan overdraagbaar zijn in associatie met transposons, plasmiden, integratieve en conjugatieve elementen. Bovendien wordt de genomische plasticiteit van *Mycoplasma* versterkt door de horizontale overdracht van grote chromosomale fragmenten.

Naast zijn antimicrobiële eigenschappen, vertoont tulathromycine een immuunmodulerende en ontstekingsremmende werking in experimentele studies. In zowel runder- als varkens polymorfonucleaire cellen (PMN's, neutrofielen), bevordert tulathromycine apoptose (geprogrammeerde celdood) en de klaring van apoptotische cellen door macrofagen. Het verlaagt de productie van pro-inflammatoire mediators leukotriëne B4 en CXCL-8 en induceert de productie van anti-inflammatoire en pro-oplossend lipide lipoxine A4.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetisch profiel van tulathromycine bij rundvee, toegediend als een enkele subcutane dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, werd gekarakteriseerd door een snelle en uitgebreide absorptie, gevolgd door een hoge distributiegraad en een langzame eliminatie. De maximum concentratie (C_{max}) in plasma was ongeveer 0,5 µg/ml; deze werd bereikt ongeveer 30 minuten (T_{max}) na toedienen. In longweefselhomogenaat was de concentratie tulathromycine aanzienlijk hoger dan die in plasma. Er is sterk bewijs dat tulathromycine substantieel accumuleert in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De *in-vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats in de long is echter niet bekend. Na de piek concentraties volgde een langzame afname in systemische concentratie met een eliminatie halfwaarde tijd ($t_{1/2}$) van 90 uur in plasma. De plasma proteïne binding was laag, ongeveer 40%. Het distributievolume in steady-state (V_{ss}), bepaald na intraveneuze toediening, was 11 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na subcutane toediening bij het rund was circa 90%.

Het farmacokinetisch profiel van tulathromycine bij varkens, toegediend als een enkele intramusculaire dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, werd eveneens gekarakteriseerd door een snelle en uitgebreide absorptie, gevolgd door een hoge distributiegraad en een langzame eliminatie. De maximum concentratie (C_{max}) in plasma was ongeveer 0,6 µg/ml; deze werd bereikt ongeveer 30 minuten (T_{max}) na toedienen. In longweefselhomogenaat was de concentratie tulathromycine aanzienlijk hoger dan die in plasma. Er is sterk bewijs dat tulathromycine substantieel accumuleert in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De *in-vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats in de long is echter niet bekend. Na de piek concentraties volgde een langzame afname in systemische concentratie met een eliminatie halfwaarde tijd ($t_{1/2}$) van circa 91 uur in plasma. De plasma proteïne binding was laag, ongeveer 40%. Het distributievolume in steady-state (V_{ss}), bepaald na intraveneuze toediening, was 13,2 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij het varken was circa 88%.

Het farmacokinetisch profiel van tulathromycine bij schapen, toegediend als een enkele intramusculaire dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, bereikt een maximum concentratie (C_{max}) van 1,19 µg/ml in ongeveer 15 minuten (T_{max}) na toedienen en had een eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 69,7 uur.

De plasma proteïne binding was ongeveer 60-75%. Het distributievolume in steady-state (V_{ss}) na intraveneuze toediening was 31,7 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij het schaap was 100%.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol
Monothioglycerol
Citroenzuur
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Natrium hydroxide (voor aanpassing van de pH)
Water voor injecties

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen ten aanzien van de temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
Na openen, bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Type I heldere glazen flessen van 50 ml, 100 ml of 250 ml met Type I chlorobutyl/butyl film gelamineerde rubberen stoppen en aluminium felscapsule met plastic scheur/flip-off tabs, in een kartonnen doos.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 122430

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening : 25 februari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18 november 2021

KANALISATIE

UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Tuloxxin 100 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en schapen
Tulathromycine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

1 ml bevat 100 mg tulathromycine

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml
100 ml
250 ml

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund, varken en schaap

**6. INDICATIE(S)****7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

Toedieningsweg:

Runderen: SC.

Varkens en schapen: IM.

Dosering:

1 ml diergeneesmiddel/40 kg lichaamsgewicht

8. WACHTTIJD(EN)

Wachttijden:

Rund (vlees en slachtafval): 22 dagen

Varkens (vlees en slachtafval): 13 dagen

Schape (vlees en slachtafval): 16 dagen

Niet goedgekeurd voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.

Niet gebruiken bij drachtige dieren bestemd voor de productie van melk voor humane consumptie binnen 2 maanden voor de verwachte partus.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening van de container: 28 dagen.

Na openen gebruiken voor

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Na openen, bewaren beneden 25°C.

**12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. - UDD

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

Distributeur:
Huvepharma, n.v.
Uitbreidingstraat, 80
2600 Antwerpen
België

16. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

REG NL 122430

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Etiket****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Tuloxxin 100 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en schapen
Tulathromycine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 ml bevat 100 mg tulathromycine.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

100 ml
250 ml

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund, varken en schaap

**6. INDICATIE(S)****7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.
Runderen: SC.
Varkens en schapen: IM.

8. WACHTTIJD(EN)

Wachttijden:
Rund (vlees en slachtafval): 22 dagen
Varkens (vlees en slachtafval): 13 dagen
Schapen (vlees en slachtafval): 16 dagen

Niet goedgekeurd voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.
Niet gebruiken bij drachtige dieren bestemd voor de productie van melk voor humane consumptie binnen 2 maanden voor de verwachte partus.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening van de container: 28 dagen.

Na openen gebruiken voor

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Na openen, bewaren beneden 25°C.

12. SPECIALE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of eventuele restanten hiervan**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. - UDD

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

16. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 122430

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot

MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD**Etiket****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Tuloxxin 100 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en schapen
Tulathromycine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

100 mg/ml

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

50 ml

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

Runderen: SC.
Varkens en schapen: IM.

5. WACHTTIJD(EN)

Wachttijden:
Rund (vlees en slachtafval): 22 dagen
Varkens (vlees en slachtafval): 13 dagen
Schapen (vlees en slachtafval): 16 dagen

Niet goedgekeurd voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.
Niet gebruiken bij drachtige dieren bestemd voor de productie van melk voor humane consumptie binnen 2 maanden voor de verwachte partus.

6. PARTIJNUMMER

Lot

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Houdbaarheid na eerste opening van de container: 28 dagen.
Na openen gebruiken voor

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”
--

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. - UDD

9. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

REG NL 122430

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER**Tuloxxin 100 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en schapen****1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

KRKA d.d, Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

KRKA d.d, Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Duitsland

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Tuloxxin 100 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en schapen

Tulathromycine

3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tulathromycine 100 mg

Hulpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Heldere, kleurloze tot licht gelige of licht bruinige oplossing.

4. INDICATIE(S)**Rund**

Behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij het rund (BRD) die geassocieerd zijn met *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis* die gevoelig zijn voor tulathromycine. Voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient aanwezigheid van de ziekte in de groep aangetoond te zijn.

Behandeling van infectieuze bovine keratoconjunctivitis (IBK) geassocieerd met *Moraxella bovis*, die gevoelig is voor tulathromycine.

Varken

Behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij het varken (SRD) die geassocieerd zijn met *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*, die gevoelig zijn voor tulathromycine. Voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient aanwezigheid van de ziekte in de groep aangetoond te zijn. Het diergeneesmiddel dient alleen te worden gebruikt als verwacht wordt dat de varkens binnen 2-3 dagen ziek zullen worden.

Schaap

Behandeling van de vroege stadia van infectieuze pododermatitis (rotkreupel) geassocieerd met virulente *Dichelobacter nodosus*, die een systemische behandeling vereist.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor macrolide antibiotica of één van de hulpstoffen.

6. BIJWERKINGEN

Subcutane toediening van het diergeneesmiddel aan runderen veroorzaakt zeer vaak voorbijgaande pijnreacties en lokale zwellingen op de injectieplaats die tot 30 dagen kunnen aanhouden. Dergelijke reacties werden niet gezien bij varkens en schapen na intramusculaire toediening.

Op de injectieplaats zijn bij runderen en varkens gedurende ongeveer 30 dagen na de injectie pathomorfologische reacties (inclusief reversibele veranderingen van congestie, oedeem, fibrose en bloeding) zeer vaak aanwezig.

Bij schapen komen voorbijgaande tekenen van ongemak (hoofd schudden, wrijven op de injectieplaats, terugdeinzen) zeer vaak voor na intramusculaire injectie. Deze symptomen verdwijnen binnen een paar minuten.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

Als alternatief kunt u dit rapporteren via uw nationaal meldsysteem {CBG-MEB website}.

7. DOELDIERSOORT(EN)

Rund, varken en schaap.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK.**Runderen**

2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht).

Een enkele subcutane injectie.

Voor behandeling van runderen zwaarder dan 300 kg lichaamsgewicht dient de dosis zodanig te worden verdeeld dat er op één plaats niet meer dan 7,5 ml geïnjecteerd wordt.

Varkens

2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht).

Een enkele intramusculaire injectie in de nek. Voor behandeling van varkens zwaarder dan 80 kg lichaamsgewicht dient de dosis zodanig te worden verdeeld dat er op één plaats niet meer dan 2 ml geïnjecteerd wordt.

Schapen

2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht).
Een enkele intramusculaire injectie in de nek.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Voor elke respiratoire aandoening wordt het aanbevolen om de dieren in een vroeg stadium van de ziekte te behandelen en de respons op de behandeling binnen 48 uur na de injectie te evalueren. Als de klinische verschijnselen van de ademhalingsaandoening blijven bestaan of verergeren, of als er een terugval optreedt, dient de behandeling te worden gewijzigd, waarbij een ander antibioticum gebruikt dient te worden en de behandeling wordt voortgezet tot de klinische verschijnselen verdwenen zijn.

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden. De dop kan tot 20 keer veilig worden doorprikt. Gebruik bij het behandelen van groepen dieren in één keer een opzuignaald die in de stop van de injectieflacon is geplaatst om overmatig aanprikken van de stop te voorkomen. De opzuignaald moet na de behandeling worden verwijderd.

10. WACHTTIJD(EN)

Rund (vlees en slachtafval): 22 dagen
Varkens (vlees en slachtafval): 13 dagen
Schapen (vlees en slachtafval): 16 dagen

Niet goedgekeurd voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.
Niet gebruiken bij drachtige dieren bestemd voor de productie van melk voor humane consumptie binnen 2 maanden voor de verwachte partus.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaartemperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke container.

Na openen, bewaren beneden 25°C.

Houdbaarheid na eerste opening van de container: 28 dagen.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de buitenverpakking na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Kruisresistentie met andere macroliden komt voor. Niet tegelijkertijd toedienen met antimicrobiële middelen met een soortgelijk werkingsmechanisme zoals andere macroliden of lincosamiden.

Schapen:

De werkzaamheid van de antimicrobiële behandeling van rotkreupel kan verminderd worden door andere factoren, zoals natte omgevingsomstandigheden, alsook ongepaste bedrijfsvoering.

Behandeling van rotkreupel moet daarom samen met andere kuddebeheerprogramma's worden uitgevoerd, zoals bv het verstrekken van een droge omgeving.

Antibiotische behandeling van goedaardige rotkreupel wordt niet wenselijk geacht.

Tulathromycine toonde beperkte werkzaamheid bij schapen met ernstige klinische symptomen of met chronische rotkreupel, en moet daarom alleen worden gegeven in een vroeg stadium van rotkreupel.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën. Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de bijsluiter kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen tulathromycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere macroliden, lincosamiden en groep B streptograminen verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Als een overgevoeligheidsreactie optreedt, dient onverwijld een passende behandeling te worden gegeven.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Tulathromycine is irriterend voor de ogen. In geval van accidentele aanraking met de ogen, dienen de ogen onmiddellijk met schoon water te worden gespoeld.

Tulathromycine kan sensibilisatie veroorzaken bij contact met de huid. In geval van accidenteel contact met de huid, dient de huid onmiddellijk te worden gewassen met water en zeep.

Handen wassen na gebruik.

In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Dracht en lactatie:

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten. De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Geen bekend.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Bij runderen werden, bij een dosering van drie, vijf of tien keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande verschijnselen waargenomen die toegeschreven werden aan irritatie van de injectieplaats, zoals: rusteloosheid, schudden met het hoofd, over de grond schrapen en een kortdurende vermindering van de voedselopname. Een milde myocardegeneratie is waargenomen bij runderen die vijf tot zes keer de aanbevolen dosis toegediend kregen.

Bij jonge biggen van ongeveer 10 kg die drie of vijf keer de therapeutische dosis kregen, werden voorbijgaande verschijnselen waargenomen die toegeschreven werden aan irritatie van

de injectieplaats, zoals overmatige vocalisatie en rusteloosheid. Bij gebruik van de achterpoot als injectieplaats werd ook kreupelheid waargenomen.

Bij lammeren (ong. 6 weken oud) werden, bij een dosering van drie of vijf keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande verschijnselen waargenomen die toegeschreven werden aan irritatie van de injectieplaats, zoals: achteruit lopen, hoofd schudden, wrijven van de injectieplaats, liggen en opstaan, blaten.

Onverenigbaarheden:

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater.

Vraag aan uw dierenarts of apotheker wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

18 november 2021

15. OVERIGE INFORMATIE

Tulathromycine is een semi-synthetisch macrolide. Het is een antimicrobieel middel, afkomstig van een fermentatie product. Het verschilt van veel andere macroliden omdat het een lange werkingsduur heeft, wat gedeeltelijk veroorzaakt wordt door de drie amine groepen; daarom wordt het aangeduid als de chemische subklasse triamilide.

Macroliden zijn bacteriostatische antibiotica en verhinderen de essentiële eiwit biosynthese door middel van hun selectieve binding aan bacterieel ribosomaal RNA. Dit vindt plaats door stimulering van de dissociatie van peptidyl-tRNA van het ribosoom tijdens het translocatieproces.

Tulathromycine bezit *in vitro* activiteit tegen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis*, en *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*, de bacteriële pathogenen die het meest geassocieerd worden met respiratoire aandoeningen van respectievelijk rund en varken. Bij sommige isolaten van *Histophilus somni* en *Actinobacillus pleuropneumoniae* werden verhoogde minimaal inhiberende concentratie (MIC) waarden gevonden. *In vitro* activiteit tegen *Dichelobacter nodosus* (*vir*), de bacteriële pathogeen die het meest geassocieerd wordt met infectieuze pododermatitis (rotkreupel) bij schapen, is aangetoond.

Tulathromycine bezit ook *in vitro* activiteit tegen *Moraxella bovis*, de bacteriële pathogenen die gewoonlijk geassocieerd worden met infectieuze bovine keratoconjunctivitis (IBK).

Het Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI heeft de klinische breekpunten voor tulathromycine tegen *M. haemolytica*, *P. multocida* en *H. somni* van respiratoire oorsprong bij runderen en *P. multocida* en *B. bronchiseptica* van respiratoire oorsprong bij varkens vastgesteld op ≤ 16 µg/ml gevoelig en ≥ 64 µg/ml resistent. Voor *A. pleuropneumoniae* van respiratoire oorsprong bij varkens is het gevoelige breekpunt vastgesteld op ≤ 64 µg/ml. Het CLSI heeft ook klinische breekpunten gepubliceerd voor tulathromycine op basis van een schijfdiffusiemethode (CLSI-

document VET08, 4e editie, 2018). Er zijn geen klinische breekpunten beschikbaar voor *H. parasuis*. EUCAST noch CLSI hebben standaardmethoden ontwikkeld voor het testen van antibacteriële middelen tegen veterinaire *Mycoplasma*soorten en er zijn dus geen interpretatieve criteria vastgesteld.

Resistentie tegen macroliden kan zich ontwikkelen door mutatie in genen die ribosomaal RNA (rRNA) of sommige ribosomale eiwitten coderen; door enzymatische modificatie (methylering) van de 23S rRNA doelplaats, waardoor in het algemeen kruisresistentie ontstaat met lincosamides en groep B Streptograminen (MLS_B resistentie); door enzymatische inactivatie of door macrolide efflux. MLS_B resistentie kan constitutioneel of geïnduceerd zijn. Resistentie kan chromosomaal of plasmide-gecodeerd zijn en kan overdraagbaar zijn in associatie met transposons, plasmiden, integratieve en conjugatieve elementen. Bovendien wordt de genomische plasticiteit van *Mycoplasma* versterkt door de horizontale overdracht van grote chromosomale fragmenten.

Naast zijn antimicrobiële eigenschappen, vertoont tulathromycine een immuunmodulerende en ontstekingsremmende werking in experimentele studies. In zowel runder- als varkens-polymorfonucleaire cellen (PMN's, neutrofielen), bevordert tulathromycine apoptose (geprogrammeerde celdood) en de klaring van apoptotische cellen door macrofagen. Het verlaagt de productie van pro-inflammatoire mediators leukotriëne B₄ en CXCL-8 en induceert de productie van anti-inflammatoire en pro-oplossend lipide lipoxine A₄.

Het farmacokinetisch profiel van tulathromycine bij runderen, toegediend als een enkele subcutane dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, werd gekarakteriseerd door een snelle en uitgebreide absorptie, gevolgd door een hoge distributiegraad en een langzame eliminatie. De maximum concentratie ($C_{\max}$) in plasma was ongeveer 0,5 µg/ml; deze werd bereikt ongeveer 30 minuten ($T_{\max}$) na toediening. In longweefselhomogenaat was de concentratie tulathromycine aanzienlijk hoger dan die in plasma. Er is sterk bewijs dat tulathromycine zich substantieel accumuleert in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De in vivo concentratie van tulathromycine op de infectieplaats in de long is echter niet bekend. Na de piekconcentraties volgde een langzame afname in systemische concentratie met een eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 90 uur in plasma. De plasma-eiwitbinding was laag, ongeveer 40%. Het distributievolume in steady-state (V_{ss}), bepaald na intraveneuze toediening, was 1 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na subcutane toediening bij het rund was circa 90%.

Het farmacokinetisch profiel van tulathromycine bij varkens, toegediend als een enkele intramusculaire dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, werd eveneens gekarakteriseerd door een snelle en uitgebreide absorptie, gevolgd door een hoge distributiegraad en een langzame eliminatie. De maximum concentratie ($C_{\max}$) in plasma was ongeveer 0,6 µg/ml; deze werd bereikt ongeveer 30 minuten ($T_{\max}$) na toediening. In longweefselhomogenaat was de concentratie tulathromycine aanzienlijk hoger dan die in plasma. Er is sterk bewijs dat tulathromycine zich substantieel accumuleert in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De in vivo concentratie van tulathromycine op de infectieplaats in de long is echter niet bekend. Na de piekconcentraties volgde een langzame afname in systemische concentratie met een eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van circa 91 uur in plasma. De plasma-eiwitbinding was laag, ongeveer 40%. Het distributievolume in steady-state (V_{ss}), bepaald na intraveneuze toediening, was 13,2 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij het varken was circa 88%.

Het farmacokinetisch profiel van tulathromycine bij schapen, toegediend als een enkele intramusculaire dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, bereikt een maximum concentratie ($C_{\max}$) van 1,19 µg/ml in ongeveer 15 minuten ($T_{\max}$) na toedienen en had een eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 69,7 uur. De plasma-eiwitbinding was ongeveer 60-75%. Het distributievolume in steady-state (V_{ss}) na intraveneuze toediening was 31,7 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij het schaap was 100%.

Verpakkingsgrootten:

Type I heldere glazen flessen van 50 ml, 100 ml of 250 ml met Type I chlorobutyl/butyl film gelamineerde rubberen stoppen en aluminium felscapsule met plastic scheur/flip-off tabs.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Distributeur:

Huvepharma, n.v.

Uitbreidingstraat, 80

2600 Antwerpen

België

KANALISATIE

UDD

REG NL 122430