

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin 100 mg/ml oplossing voor injectie voor rund, varken en schaap

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tulathromycine 100 mg

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Monothioglycerol	5 mg
Propyleen glycol	
Citroenzuur	
Zoutzuur	
Natrium hydroxide	
Water voor injecties	

Heldere, kleurloze tot lichtgelige oplossing.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoort(en)

Rund, varken en schaap.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Rund:

Behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij het rund (BRD) die geassocieerd zijn met

Mannheimia haemolytica, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis*. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet vastgesteld zijn voor het diergeneesmiddel gebruikt wordt.

Behandeling van infectieuze bovine keratoconjunctivitis (IBK) geassocieerd met *Moraxella bovis*.

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*. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet vastgesteld zijn voor het diergeneesmiddel gebruikt wordt. Het diergeneesmiddel dient alleen gebruikt te worden 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.

3.3 Contra-indicaties

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

3.4 Speciale waarschuwingen

Er is kruisresistentie aangetoond tussen tulathromycine en andere macroliden in de doelpathoge(en)(en). Het gebruik van het diergeneesmiddel moet zorgvuldig worden overwogen wanneer gevoeligheidstesten resistentie tegen tulathromycine hebben aangetoond, omdat de werkzaamheid ervan verminderd kan zijn.. 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 aanpassingen in het koppelmanagement worden uitgevoerd, zoals het verstrekken van een droge omgeving. Antibiotische behandeling van goedaardige rotkreupel wordt niet wenselijk geacht. Tulathromycine toonde beperkte werkzaamheid bij schapen met ernstige klinische verschijnselen of met chronische rotkreupel, en moet daarom alleen worden gegeven in een vroeg stadium van de rotkreupel.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathoge(en)(en). Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op epidemiologische informatie en kennis over de gevoeligheid van de doelpathogenen op bedrijfsniveau, of op lokaal/regionaal niveau..

Gebruik van het diergeneesmiddel dient in overeenstemming te zijn met het officiële, nationale en regionale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Een antibioticum met een lager risico op antimicrobiële resistentieselectie (lagere AMEG-categorie) dient gebruikt te worden voor eerstelijnsbehandeling wanneer gevoeligheidstesten de waarschijnlijke werkzaamheid van deze aanpak suggereren.

Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, dient direct een passende behandeling te worden ingesteld.

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, wat kan leiden tot bijv. rood worden van de huid (erytheem) en/of dermatitis. In geval van ongewilde aanraking 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.

Indien er een vermoeden bestaat van een overgevoeligheidsreactie na accidentele blootstelling (herkenbaar door bijv. jeuk, ademhalingsmoeilijkheden, netelroos, zwelling in het gezicht, misselijkheid, braken), dient een passende behandeling te worden gegeven. Raadpleeg onmiddellijk een arts en toon de bijsluiter of het etiket.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Rund:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Zwelling op de injectieplaats ¹ , Fibrose op de injectieplaats ¹ , Bloeding op de injectieplaats ¹ , Oedeem op de injectieplaats ¹ , Reactie op de injectieplaats ² , Pijn op de injectieplaats ³
--	---

¹Kan aanhouden tot ongeveer 30 dagen na injectie.

²Omkeerbare veranderingen van congestie.

³Voorbijgaand.

Varken:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Reactie op de injectieplaats ^{1,2} , Fibrose op de injectieplaats ¹ , Bloeding op de injectieplaats ¹ , Oedeem op de injectieplaats ¹
--	---

¹Kan aanhouden tot ongeveer 30 dagen na injectie.

²Omkeerbare veranderingen van congestie.

Schaap:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Ongemak ¹
--	----------------------

¹ Tijdelijk, verdwijnt binnen enkele minuten: kopschudden, wrijven op de injectieplaats, terugdeinzen.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Rund:

Subcutaan gebruik.

Een eenmalige subcutane injectie van 2,5 mg tulathromycine / kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml van het diergeneesmiddel/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.

Varken:

Intramusculair gebruik.

Een eenmalige intramusculaire injectie van 2,5 mg tulathromycine / kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml van het diergeneesmiddel/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 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 respiratoire aandoening 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.

Schaap:

Intramusculair gebruik

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

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden. Bij veelvuldig gebruik van de flacon wordt het gebruik van een opzuignaald of multidoseringinjectiespuit aanbevolen om het overmatig doorboren van de stop te voorkomen.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiften)

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 myocarddegeneratie is waargenomen bij runderen dat vijf tot zes keer de aanbevolen dosis toegediend kreeg.

Bij 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.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

3.12 Wachtijd(en)

Rund (vlees en slachtafval): 22 dagen.

Varken (vlees en slachtafval): 13 dagen.

Schaap (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.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QJ01FA94

4.2 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 drie amine groepen; daarom wordt het aangeduid als de chemische subklasse "triamilide".

Macroliden zijn antibiotica met een bacteriostatische werking 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*, 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 microgram/ml gevoelig en ≥ 64 microgram/ml resistent. Voor *A. pleuropneumoniae* van respiratoire oorsprong bij varkens is het gevoelige breekpunt vastgesteld op ≤ 64 microgram/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 lincosamiden en groep B streptogaminen (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 immunomodulerende 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.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

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 microgram/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 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 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 microgram/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 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 microgram/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%.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

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

5.2 Houdbaarheidstermijn

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

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Type I glazen flacon
met een fluoropolymeer gecoate chloorbutyl stop afgedekt met een aluminium seal.

Verpakkingsgrootte:

Kartonnen doos met één flacon van 20 ml.
Kartonnen doos met één flacon van 50 ml.
Kartonnen doos met één flacon van 100 ml.
Kartonnen doos met één flacon van 250 ml.
Kartonnen doos met één flacon van 500 ml.

De 500 ml flacons dienen niet voor varkens en schapen gebruikt te worden.

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

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

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

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

Zoetis Belgium

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

EU/2/03/041/001 (20 ml)
EU/2/03/041/002 (50 ml)
EU/2/03/041/003 (100 ml)
EU/2/03/041/004 (250 ml)

EU/2/03/041/005 (500 ml)

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 11/11/2003.

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

DD maand JJJJ

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin 25 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tulathromycine 25 mg

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Monothioglycerol	5 mg
Propyleen glycol	
Citroenzuur	
Zoutzuur	
Natrium hydroxide	
Water voor injecties	

Heldere, kleurloze tot lichtgelige oplossing.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoort(en)

Varken.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

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*. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet vastgesteld zijn voor het diergeneesmiddel gebruikt wordt. Het diergeneesmiddel dient alleen gebruikt te worden als verwacht wordt dat de varkens binnen 2-3 dagen ziek zullen worden.

3.3 Contra-indicaties

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

3.4 Speciale waarschuwingen

Er is kruisresistentie aangetoond tussen tulathromycine en andere macroliden in de doelpathoge(e)n(en). Het gebruik van het diergeneesmiddel moet zorgvuldig worden overwogen wanneer gevoeligheidstesten resistentie tegen tulathromycine hebben aangetoond, omdat de werkzaamheid ervan verminderd kan zijn. Niet tegelijkertijd toedienen met antimicrobiële middelen met een soortgelijk werkingsmechanisme zoals andere macroliden of lincosamiden.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathoge(e)n(en). Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op epidemiologische informatie en kennis over de gevoeligheid van de doelpathogenen op bedrijfsniveau, of op lokaal/regionaal niveau. Gebruik van het diergeneesmiddel dient in overeenstemming te zijn met het officiële, nationale en regionale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Een antibioticum met een lager risico op antimicrobiële resistentieselectie (lagere AMEG-categorie) dient gebruikt te worden voor eerstelijnsbehandeling wanneer gevoeligheidstesten de waarschijnlijke werkzaamheid van deze aanpak suggereren.

Indien een overgevoelighedsreactie optreedt, dient direct een passende behandeling te worden ingesteld.

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, wat kan leiden tot bijv. rood worden van de huid (erytheem) en/of dermatitis. In geval van ongewilde aanraking 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.

Indien er een vermoeden bestaat van een overgevoelighedsreactie na accidentele blootstelling (herkenbaar door bijv. jeuk, ademhalingsmoeilijkheden, netelroos, zwelling in het gezicht, misselijkheid, braken), dient een passende behandeling te worden gegeven. Raadpleeg onmiddellijk een arts en toon de bijsluiter of het etiket.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Varken:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Reactie op de injectieplaats ^{1,2} , Fibrose op de injectieplaats ¹ , Bloeding op de injectieplaats ¹ , Oedeem op de injectieplaats ¹
--	---

¹Kan aanhouden tot ongeveer 30 dagen na injectie.

²Omkeerbare veranderingen van congestie.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

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

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Intramusculair gebruik.

Een eenmalige intramusculaire injectie van 2,5 mg tulathromycine / kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml van het diergeneesmiddel/10 kg lichaamsgewicht) in de nek.

Voor behandeling van varkens zwaarder dan 40 kg lichaamsgewicht dient de dosis zodanig te worden verdeeld dat er op één plaats niet meer dan 4 ml geïnjecteerd wordt.

Voor elke respiratoire aandoening wordt 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 respiratoire aandoening 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.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden. Bij veelvuldig gebruik van de flacon wordt het gebruik van een opzuienaar of multidoseringsinjectiespuit aanbevolen om het overmatig doorboren van de stop te voorkomen.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiffen)

Bij 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.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

3.12 Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval: 13 dagen.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QJ01FA94

4.2 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 drie amine groepen; daarom wordt het aangeduid als de chemische subklasse "triamilide".

Macroliden zijn antibiotica met een bacteriostatische werking 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 *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*, de bacteriële pathogenen die het meest geassocieerd worden met respiratoire aandoeningen van het varken. Bij sommige isolaten van *Actinobacillus pleuropneumoniae* werden verhoogde minimaal inhiberende concentratie (MIC) waarden gevonden.

Het Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI heeft de klinische breekpunten voor tulathromycine tegen *P. multocida* en *B. bronchiseptica* van respiratoire oorsprong bij varkens vastgesteld op ≤ 16 microgram/ml gevoelig en ≥ 64 microgram/ml resistent. Voor *A. pleuropneumoniae* van respiratoire oorsprong bij varkens is het gevoelige breekpunt vastgesteld op ≤ 64 microgram/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 lincosamiden 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 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.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetisch profiel van tulathromycine bij varkens, toegediend als een enkele intramusculaire 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 0,6 microgram/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 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 varkens was circa 88%.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

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

5.2 Houdbaarheidstermijn

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

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Type I glazen flacon met een fluoropolymeer gecoatete chloorbutyl stop afgedekt met een aluminium seal.

Verpakkingsgrootte:

Kartonnen doos met één flacon van 50 ml.

Kartonnen doos met één flacon van 100 ml.

Kartonnen doos met één flacon van 250 ml.

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

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

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingsystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

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

Zoetis Belgium

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

EU/2/03/041/006 (50 ml)

EU/2/03/041/007 (100 ml)

EU/2/03/041/008 (250 ml)

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 11/11/2003.

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

<{DD maand JJJ}>

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

BIJLAGE II

**OVERIGE VOORWAARDEN EN VEREISTEN TEN AANZIEN VAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Geen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin 100 mg/ml Oplossing voor injectie

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

Tulathromycine 100 mg/ml

3. VERPAKKINGSGROOTTE

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. DOELDIERSOORT(EN)

Rund, varken en schaap.

5. INDICATIES

6. TOEDIENINGSWEG(EN)

Rund: subcutaan gebruik.
Varken en schaap: intramusculair gebruik.

7. WACHTTIJD(EN)

Wachttijd:
Vlees en slachtafval:
Rund: 22 dagen.
Varken: 13 dagen.
Schaap: 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.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}
Na aanbreken gebruiken binnen 28 dagen.

9. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

10. VERMELDING “LEES VÓÓR GEBRUIK DE BIJSLUITER”

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

11. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

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

Zoetis Belgium

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

EU/2/03/041/001 (20 ml)
EU/2/03/041/002 (50 ml)
EU/2/03/041/003 (100 ml)
EU/2/03/041/004 (250 ml)

15. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS (500 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin 100 mg/ml Oplossing voor injectie

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

Tulathromycine 100 mg/ml

3. VERPAKKINGSGROOTTE

500 ml

4. DOELDIERSOORT(EN)

Rund.

5. INDICATIES

6. TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

7. WACHTTIJD(EN)

Wachttijd:
Vlees en slachtafval: 22 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.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na aanbreken gebruiken binnen 28 dagen.

9. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

10. VERMELDING “LEES VÓÓR GEBRUIK DE BIJSLUITER”

Lees vóór gebruik de bijsluiters.

11. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

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

Zoetis Belgium

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

EU/2/03/041/005 (500 ml)

15. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin 25 mg/ml Oplossing voor injectie

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

Tulathromycine 25 mg/ml

3. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml
100 ml
250 ml

4. DOELDIERSOORT(EN)

Varken

5. INDICATIES

6. TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.

7. WACHTTIJD(EN)

Wachttijd:
Vlees en slachtafval: 13 dagen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na aanbreken gebruiken binnen 28 dagen.

9. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

10. VERMELDING “LEES VÓÓR GEBRUIK DE BIJSLUITER”

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

11. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

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

Zoetis Belgium

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

EU/2/03/041/006 (50 ml)
EU/2/03/041/007 (100 ml)
EU/2/03/041/008 (250 ml)

15. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON (100 ml / 250 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin 100 mg/ml Oplossing voor injectie

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

Tulathromycine 100 mg/ml

3. DOELDIERSOORT(EN)

Rund, varken en schaap

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

Rund: SC.

Varken en schaap: IM.

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

5. WACHTTIJD(EN)

Wachttijd:

Vlees en slachtafval:

Rund: 22 dagen.

Varken: 13 dagen.

Schaap: 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. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na aanbreken gebruiken binnen 28 dagen.

Gebruiken voor:

7. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

**8. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Zoetis Belgium

9. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON (500 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin 100 mg/ml Oplossing voor injectie

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

Tulathromycine 100 mg/ml

3. DOELDIERSOORT(EN)

Rund

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

5. WACHTTIJD(EN)

Wachttijd:

Vlees en slachtafval: 22 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. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na aanbreken gebruiken binnen 28 dagen.

Gebruiken voor:

7. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

**8. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Zoetis Belgium

9. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON (100 ml / 250 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin 25 mg/ml Oplossing voor injectie

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

Tulathromycine 25 mg/ml

3. DOELDIERSOORT(EN)

Varken

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

5. WACHTTIJD(EN)

Wachttijd:

Vlees en slachtafval: 13 dagen.

6. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na aanbreken gebruiken binnen 28 dagen.

Gebruiken voor:

7. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

**8. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Zoetis Belgium

9. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

**MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE PRIMAIRE VERPAKKINGSEENHEDEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

FLACON (20 ml / 50 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin

2. KWANTITATIEVE GEGEVENS OVER DE WERKZAME BESTANDELEN

Tulathromycine 100 mg/ml

3. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na aanbreken gebruiken binnen 28 dagen.

Gebruiken voor:

**MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE PRIMAIRE VERPAKKINGSEENHEDEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

FLACON (50 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin

2. KWANTITATIEVE GEGEVENS OVER DE WERKZAME BESTANDDELEN

Tulathromycine 25 mg/ml

3. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na aanbreken gebruiken binnen 28 dagen.

Gebruiken voor:

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

1. Naam van het diergeneesmiddel

Draxxin 100 mg/ml oplossing voor injectie voor rund, varken en schaap

2. Samenstelling

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tulathromycine 100 mg

Hulpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Heldere, kleurloze tot lichtgelige oplossing voor injectie.

3. Doeldiersoort(en)

Rund, varken en schaap

4. Indicaties voor gebruik

Rund

Behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij het rund die geassocieerd zijn met *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis*. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet vastgesteld zijn voor het diergeneesmiddel gebruikt wordt.

Behandeling van infectieuze bovine keratoconjunctivitis (IBK) geassocieerd met *Moraxella bovis*.

Varken

Behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij het varken die geassocieerd zijn met *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet vastgesteld zijn voor het diergeneesmiddel gebruikt wordt. Het diergeneesmiddel dient alleen gebruikt te worden 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 macroliden of één van de hulpstoffen.

6. Speciale waarschuwingen

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Er is kruisresistentie aangetoond tussen tulathromycine en andere macroliden in de

doelpathoge(en)(en). Het gebruik van het diergeneesmiddel moet zorgvuldig worden overwogen wanneer gevoeligheidstesten resistentie tegen tulathromycine hebben aangetoond, omdat de werkzaamheid ervan verminderd kan zijn. 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 aanpassingen in het koppelmanagement worden uitgevoerd, zoals het verstrekken van een droge omgeving.

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

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathoge(en)(en). Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op epidemiologische informatie en kennis over de gevoeligheid van de doelpathogenen op bedrijfsniveau, of op lokaal/regionaal niveau. Gebruik van het diergeneesmiddel dient in overeenstemming te zijn met het officiële, nationale en regionale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Een antibioticum met een lager risico op antimicrobiële resistentieselectie (lagere AMEG-categorie) dient gebruikt te worden voor eerstelijnsbehandeling wanneer gevoeligheidstesten de waarschijnlijke werkzaamheid van deze aanpak suggereren.

Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, dient direct een passende behandeling te worden ingesteld.

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, wat kan leiden tot bijv. rood worden van de huid (erytheem) en/of dermatitis. In geval van ongewilde aanraking 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.

Indien er een vermoeden bestaat van een overgevoeligheidsreactie na accidentele blootstelling (herkenbaar door bijv. jeuk, ademhalingsmoeilijkheden, netelroos, zwelling in het gezicht, misselijkheid, braken), dient een passende behandeling te worden gegeven. Raadpleeg onmiddellijk een arts en toon de bijsluiter of het etiket.

Dracht en lactatie:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Geen bekend.

Overdosering:

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 dat vijf tot zes keer de aanbevolen dosis toegediend kreeg.

Bij 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.

Belangrijke onverenigbaarheden:

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

7. Bijwerkingen

Rund:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):

Zwelling op de injectieplaats ¹ , Fibrose op de injectieplaats ¹ , Bloeding op de injectieplaats ¹ , Oedeem op de injectieplaats ¹ , Reactie op de injectieplaats ² , Pijn op de injectieplaats ³

¹Kan aanhouden tot ongeveer 30 dagen na injectie.

²Omkeerbare veranderingen van congestie.

³Voorbijgaand.

Varken:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):

Reactie op de injectieplaats ^{1,2} , Fibrose op de injectieplaats ¹ , Bloeding op de injectieplaats ¹ , Oedeem op de injectieplaats ¹

¹Kan aanhouden tot ongeveer 30 dagen na injectie.

²Omkeerbare veranderingen van congestie.

Schaap:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):

Ongemak ¹

¹ Tijdelijk, verdwijnt binnen enkele minuten: kopschudden, wrijven op de injectieplaats, terugdeinzen.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiting worden vermeld, of u vermoedt dat het geneesmiddel niet heeft gewerkt, neem dan in eerste instantie contact op met uw dierenarts. U kunt bijwerkingen ook melden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de lokale vertegenwoordiger van de houder van de

vergunning voor het in de handel brengen met behulp van de contactgegevens aan het einde van deze bijsluiter of via uw nationale meldsysteem.

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

Rund:

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

Eenmalige 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.

Varken:

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

Eenmalige 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.

Schaap:

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

Eenmalige intramusculaire injectie in de nek.

9. Aanwijzingen voor een juiste toediening

Voor elke respiratoire aandoening wordt aanbevolen om de dieren in een vroeg stadium van de ziekte te behandelen en de respons op de behandeling binnen 48 uur na injectie te evalueren. Als de klinische verschijnselen van de respiratoire aandoening 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.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.. Bij veelvuldig gebruik van de flacon wordt het gebruik van een opzuignaald of multidoseringsinjectiespuit aanbevolen om het overmatig doorboren van de stop te voorkomen.

10. Wachtijd(en)

Rund (vlees en slachtafval): 22 dagen.

Varken (vlees en slachtafval): 13 dagen.

Schaap (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 bewaarvoorschriften

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket na Exp. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

12. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval. Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingsystemen die van toepassing zijn. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

Vraag aan uw dierenarts of apotheker wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen.

13. Indeling van het diergeneesmiddel

Diergeneesmiddel op voorschrift.

14. Nummers van de vergunningen voor het in de handel brengen en verpakkingsgrootten

EU/2/03/041/001-005

Verpakkingsgrootte:

Kartonnen doos met één flacon van 20 ml.

Kartonnen doos met één flacon van 50 ml.

Kartonnen doos met één flacon van 100 ml.

Kartonnen doos met één flacon van 250 ml.

Kartonnen doos met één flacon van 500 ml.

De 500 ml flacons dienen niet voor varkens en schapen gebruikt te worden.

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

15. Datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien

{DD maand JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelen­databank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Contactgegevens

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Zoetis Belgium

Rue Laid Burniat 1

1348 Louvain-La-Neuve
België

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

FAREVA AMBOISE
Zone Industrielle,
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Frankrijk

of

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/n°
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
Spanje

Lokale vertegenwoordigers en contactgegevens voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen:

België/Belgique/Belgien

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
BE-1930 Zaventem
Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189

Lietuva

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgija
Tel: +370 610 05088

Република България

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Белгия
Тел: +359 888 51 30 30

Luxembourg/Luxemburg

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belsch
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11

Česká republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
CZ 150 00 Praha
Tel: +420 257 101 111

Magyarország

Zoetis Hungary Kft.
Csörsz u. 41.
HU-1124 Budapest
Tel.: +36 1 224 5200

Danmark

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Malta

Agrimed Limited
Mdina Road, Zebbug ZBG 9016,
MT
Tel: +356 21 465 797

Deutschland

Zoetis Deutschland GmbH
Schellingstr. 1
DE-10785 Berlin
Tel: +49 30 2020 0049
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Nederland

Zoetis B.V.
Rivium Westlaan 74
NL-2909 LD Capelle aan den IJssel
Tel: +31 (0)10 714 0900

Eesti

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgia
Tel: +370 610 05088

Ελλάδα

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
EL-15125 Αττική
Τηλ: +30 210 6791900

España

Zoetis Spain, S.L.
Parque Empresarial Vía Norte Edificio nº1,
c/ Quintanavides nº13
ES-28050 Madrid
Tel: +34 91 4191900

France

Zoetis France
10 rue Raymond David
FR-92240 Malakoff
Tél: +33 (0)800 73 00 65

Hrvatska

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2
HR-10000 Zagreb
Tel: +385 1 6441 462

Ireland

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

Ísland

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmörku
Sími: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Norge

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmark
Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich

Zoetis Österreich GmbH
Floridsdorfer Hauptstr. 1
AT-1210 Wien
Tel: +43 (0)1 2701100 100
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Polska

Zoetis Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
PL - 02-676 Warszawa
Tel.: +48 22 2234800

Portugal

Zoetis Portugal Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
PT-2740-271 Porto Salvo
Tel: +351 21 042 72 00

România

Zoetis România S.R.L.
Expo Business Park, 54A Aviator Popișteanu,
Clădirea 2, Etaj 1-3, Sector 1,
București, 012095 - RO
Tel: +40785019479

Slovenija

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2,
10000 Zagreb,
Hrvaška
Tel: +385 1 6441 462

Slovenská republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
150 00 Praha
Česká republika
Tel: +420 257 101 111

Italia

Zoetis Italia S.r.l.
Via Andrea Doria 41M,
IT-00192 Roma
Tel: +39 06 3366 8111

Suomi/Finland

Zoetis Finland Oy
Bulevardi 21 / SPACES
FI-00180 Helsinki/Helsingfors
Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Κύπρος

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
15125, Αττική
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6791900

Sverige

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 Köpenhamn
Danmark
Tel: +46 (0) 76 760 0677
adr.scandinavia@zoetis.com

Latvija

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
België
Tel: +370 610 05088

United Kingdom (Northern Ireland)

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

17. 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 microgram/ml gevoelig en ≥ 64 microgram/ml resistent. Voor *A. pleuropneumoniae* van respiratoire oorsprong bij varkens is het gevoelige breekpunt vastgesteld op ≤ 64 microgram/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 microgram/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 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 microgram/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 microgram/ml in ongeveer 15 minuten (T_{max}) na toediening 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%.

BIJSLUITER

1. Naam van het diergeneesmiddel

Draxxin 25 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens

2. Samenstelling

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tulathromycine 25 mg

Hulpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Heldere, kleurloze tot lichtgelige oplossing voor injectie.

3. Doeldiersoort(en)

Varken.

4. Indicaties voor gebruik

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

5. Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor macroliden of één van de hulpstoffen.

6. Speciale waarschuwingen

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Er is kruisresistentie aangetoond tussen tulathromycine en andere macroliden in de doelpathoge(e)n(en). Het gebruik van het diergeneesmiddel moet zorgvuldig worden overwogen wanneer gevoeligheidstesten resistentie tegen tulathromycine hebben aangetoond, omdat de werkzaamheid ervan verminderd kan zijn. Niet tegelijkertijd toedienen met antimicrobiële middelen met een soortgelijk werkingsmechanisme zoals andere macroliden of lincosamiden.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathoge(e)n(en). Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op epidemiologische informatie en kennis over de gevoeligheid van de doelpathogenen op bedrijfsniveau, of op lokaal/regionaal niveau. Gebruik van het diergeneesmiddel dient in overeenstemming te zijn met het officiële, nationale en regionale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Een antibioticum met een lager risico op antimicrobiële resistentieselectie (lagere AMEG-categorie)

dient gebruikt te worden voor eerstelijnsbehandeling wanneer gevoeligheidstesten de waarschijnlijke werkzaamheid van deze aanpak suggereren.

Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, dient direct een passende behandeling te worden ingesteld.

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, wat kan leiden tot bijv. rood worden van de huid (erytheem) en/of dermatitis. In geval van ongewilde aanraking 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.

Indien er een vermoeden bestaat van een overgevoeligheidsreactie na accidentele blootstelling (herkenbaar door bijv. jeuk, ademhalingsmoeilijkheden, netelroos, zwelling in het gezicht, misselijkheid, braken), dient een passende behandeling te worden gegeven. Raadpleeg onmiddellijk een arts en toon de bijsluiter of het etiket.

Dracht en lactatie:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Geen bekend.

Overdosering:

Bij 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.

Belangrijke onverenigbaarheden:

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

7. Bijwerkingen

Varken:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):
Reactie op de injectieplaats ^{1,2} , Fibrose op de injectieplaats ¹ , Bloeding op de injectieplaats ¹ , Oedeem op de injectieplaats ¹

¹Kan aanhouden tot ongeveer 30 dagen na injectie.

²Omkeerbare veranderingen van congestie.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het geneesmiddel niet heeft gewerkt, neem dan in eerste instantie contact op met uw dierenarts. U kunt bijwerkingen ook melden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met behulp van de contactgegevens aan het einde van deze bijsluiter of via uw nationale meldsysteem.

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

Eenmalige intramusculaire injectie van 2,5 mg tulathromycine / kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml van het diergeneesmiddel/10 kg lichaamsgewicht) in de nek.

Voor behandeling van varkens zwaarder dan 40 kg lichaamsgewicht dient de dosis zodanig te worden verdeeld dat er op één plaats niet meer dan 4 ml geïnjecteerd wordt.

9. Aanwijzingen voor een juiste toediening

Voor elke respiratoire aandoening wordt 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 respiratoire aandoening 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.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden. Bij veelvuldig gebruik van de flacon wordt het gebruik van een opzuignaald of multidoseringsinjectiespuit aanbevolen om het overmatig doorboren van de stop te voorkomen.

10. Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval: 13 dagen.

11. Bijzondere bewaarvoorschriften

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket na Exp. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

12. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingsystemen die van toepassing zijn. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

Vraag aan uw dierenarts of apotheker wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen.

13. Indeling van het diergeneesmiddel

Diergeneesmiddel op voorschrift.

14. Nummers van de vergunningen voor het in de handel brengen en verpakkingsgrootten

EU/2/03/041/006-008

Verpakkingsgrootte:

Kartonnen doos met één flacon van 50 ml.

Kartonnen doos met één flacon van 100 ml.

Kartonnen doos met één flacon van 250 ml.

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

15. Datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien

DD maand JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Contactgegevens

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
België

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
België

of

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/nº
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
Spanje

Lokale vertegenwoordigers en contactgegevens voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen:

België/Belgique/Belgien

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
BE-1930 Zaventem
Tél/Tel: +32 (0) 800 99 189

Република България

Zoetis Belgium
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-La-Neuve
Белгия
Тел: +359 888 51 30 30

Česká republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
CZ 150 00 Praha
Tel: +420 257 101 111

Danmark

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Tlf: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Deutschland

Zoetis Deutschland GmbH
Schellingstr. 1
DE-10785 Berlin
Tel: +49 30 2020 0049
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Eesti

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgia
Tel: +370 610 05088

Ελλάδα

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
EL-15125 Αττική
Τηλ: +30 210 6791900

España

Zoetis Spain, S.L.
Parque Empresarial Vía Norte Edificio nº1,
c/ Quintanavides nº13
ES-28050 Madrid
Tel: +34 91 4191900

Lietuva

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgija
Tel: +370 610 05088

Luxembourg/Luxemburg

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belsch
Tél/Tel: +32 (2) 746 80 11

Magyarország

Zoetis Hungary Kft.
Csörsz u. 41.
HU-1124 Budapest
Tel.: +36 1 224 5200

Malta

Agrimed Limited
Mdina Road, Zebbug ZBG 9016,
MT
Tel: +356 21 465 797

Nederland

Zoetis B.V.
Rivium Westlaan 74
NL-2909 LD Capelle aan den IJssel
Tel: +31 (0)10 714 0900

Norge

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmark
Tlf: +47 23 29 86 80
adr.scandinavia@zoetis.com

Österreich

Zoetis Österreich GmbH
Floridsdorfer Hauptstr. 1
AT-1210 Wien
Tel: +43 (0)1 2701100 100
tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

Polska

Zoetis Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
PL - 02-676 Warszawa
Tel.: +48 22 2234800

France

Zoetis France
10 rue Raymond David
FR-92240 Malakoff
Tél: +33 (0)800 73 00 65

Hrvatska

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2
HR-10000 Zagreb
Tel: +385 1 6441 462

Ireland

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

Ísland

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 København
Danmörku
Sími: +45 70 20 73 05
adr.scandinavia@zoetis.com

Italia

Zoetis Italia S.r.l.
Via Andrea Doria 41M,
IT-00192 Roma
Tel: +39 06 3366 8111

Κύπρος

Zoetis Hellas S.A.
Φραγκοκκλησιάς 7, Μαρούσι
15125, Αττική
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6791900

Latvija

Zoetis Belgium
Mercuriusstraat 20
1930 Zaventem
Belgija
Tel: +370 610 05088

Portugal

Zoetis Portugal Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
PT-2740-271 Porto Salvo
Tel: +351 21 042 72 00

România

Zoetis România S.R.L.
Expo Business Park, 54A Aviator Popișteanu,
Clădirea 2, Etaj 1-3, Sector 1,
București, 012095 - RO
Tel: +40785019479

Slovenija

Zoetis B.V.
Podružnica Zagreb za promidžbu
Petra Hektorovića 2,
10000 Zagreb,
Hrvaška
Tel: +385 1 6441 462

Slovenská republika

Zoetis Česká republika, s.r.o.
náměstí 14. října 642/17
150 00 Praha
Česká republika
Tel: +420 257 101 111

Suomi/Finland

Zoetis Finland Oy
Bulevardi 21 / SPACES
FI-00180 Helsinki/Helsingfors
Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 10 336 7000
laaketurva@zoetis.com

Sverige

Zoetis Animal Health ApS
Øster Alle 48
DK-2100 Köpenhamn
Danmark
Tel: +46 (0) 76 760 0677
adr.scandinavia@zoetis.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zoetis Belgium S.A. (Irish Branch)
2nd Floor, Building 10,
Cherrywood Business Park,
Loughlinstown,
Co. Dublin,
IE – Dublin D18 T3Y1
Tel: +353 (0) 1 256 9800

17. Overige informatie

Tulathromycine is een semi-synthetisch macrolide. Het is een antimicrobieel middel, afkomstig van een fermentatieproduct. 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 *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*, de bacteriële pathogenen die het meest geassocieerd worden met respiratoire aandoeningen van het varken. Bij sommige isolaten van *Actinobacillus pleuropneumoniae* werden verhoogde minimaal inhinerende concentratie (MIC) waarden gevonden.

Het Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI heeft de klinische breekpunten voor tulathromycine tegen *P. multocida* en *B. bronchiseptica* van respiratoire oorsprong bij varkens vastgesteld op ≤ 16 microgram/ml gevoelig en ≥ 64 microgram/ml resistent. Voor *A. pleuropneumoniae* van respiratoire oorsprong bij varkens is het gevoelige breekpunt vastgesteld op ≤ 64 microgram/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_Bresistentie); 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 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 leukotrieën B₄ en CXCL-8 en induceert de productie van anti-inflammatoire en pro-oplossing lipide lipoxine A₄.

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 microgram/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%.