

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

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

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, verdund (voor pH aanpassing)	
Natrium hydroxide (voor pH aanpassing)	
Water voor injecties	

Heldere, kleurloze tot enigszins gele 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) geassocieerd met *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis*. 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*.

Varken

Behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij het varken (SRD) geassocieerd met *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*. Voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient aanwezigheid van de ziekte in de groep aangetoond te zijn. 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 het werkzame bestanddeel, andere macrolide antibiotica of één van de hulpstoffen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Kruisresistentie is aangetoond tussen tulathromycine en andere macroliden in de doelpathoge(en)(en).

Gebruik van dit diergeneesmiddel moet zorgvuldig overwogen worden wanneer gevoeligheidstesten resistentie tegen tulathromycine hebben aangetoond, omdat de werkzaamheid dan 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 worden verminderd door andere factoren, zoals natte omgevingsomstandigheden en ongepaste bedrijfsvoering. Behandeling van rotkreupel moet daarom samen met andere aanpassingen in het koppelmanagement worden uitgevoerd, bijvoorbeeld het verstrekken van een droge omgeving.

Antibioticabehandeling van goedaardige rotkreupel wordt niet geschikt geacht. Tulathromycine vertoonde een beperkte werkzaamheid bij schapen met ernstige klinische verschijnselen of chronische rotkreupel, en dient daarom alleen in een vroeg stadium van rotkreupel te worden gegeven.

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 doelpathogeen/-pathogenen. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op epidemiologische informatie en kennis van de gevoeligheid van de doelpathogenen op bedrijfsniveau, of op lokaal/regionaal niveau.

Het diergeneesmiddel dient gebruikt te worden in overeenstemming met het officiële, nationale en lokale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

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

Indien een overgevoelighedsreactie optreedt, moet onmiddellijk een passende behandeling worden toegepast.

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

Tulathromycine is irriterend voor de ogen. In geval van accidentele blootstelling van de ogen, dienen de ogen onmiddellijk met schoon water te worden gespoeld. Tulathromycine kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid, wat kan leiden tot bijv. rood worden van de huid (erytheem) en/of dermatitis. 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. 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

Rund:

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

¹ Kan aanhouden tot ongeveer 30 dagen na s.c. injectie.

² Voorbijgaand na s.c. toediening

³ Omkeerbare veranderingen van congestie

Varken:

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

¹ Kan aanhouden tot ongeveer 30 dagen na injectie.

² Omkeerbare veranderingen van congestie

Schaap:

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

¹ Tijdelijk, verdwijnt binnen enkele minuten: schudden van het hoofd, 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 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

Om een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden. Bij veelvuldig gebruik van de flacon wordt het gebruik van een opzuignaald of multidosis spuit aanbevolen om overmatig aanprikken van de stop te voorkomen. De stop kan veilig tot 40 keer worden aangeprikt.

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 met een lichaamsgewicht van meer dan 300 kg dient de dosis zodanig te worden verdeeld dat niet meer dan 7,5 ml op één plaats wordt geïnjecteerd.

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

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 aanhouden 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.

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 symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie van de injectieplaats, zoals: rusteloosheid, schudden met het hoofd, over de grond schrapen en een kortdurende afname van voeropname. Milde myocardegeneratie is waargenomen bij runderen die vijf tot zes keer de aanbevolen dosis kregen.

Bij jonge biggen met een gewicht van ongeveer 10 kg die drie of vijf keer de therapeutische dosis kregen, werden voorbijgaande symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie van de injectieplaats, zoals overmatige vocalisatie en rusteloosheid. Kreupelheid werd ook waargenomen wanneer de achterpoot werd gebruikt als de injectieplaats.

Bij lammeren (ongeveer 6 weken oud) werden, bij een dosering van drie of vijf keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie van de injectieplaats, zoals achteruit lopen, schudden met het hoofd, 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 uit 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*), het bacteriële pathogeen dat 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 mcg/ml gevoelig en ≥ 64 mcg/ml resistent. Voor *A. pleuropneumoniae* van respiratoire oorsprong bij varkens is het gevoelige breekpunt vastgesteld op ≤ 64 mcg/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 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 onderzoeken. In zowel runder- als varken-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 mcg/ml; deze werd ongeveer 30 minuten ($T_{\max}$) na toedienen bereikt. 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. Echter, de *in-vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats in de long is niet bekend. Na de piek concentraties volgde een langzame afname van de systemische blootstelling met een schijnbare eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) 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 mcg/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. Echter, de *in-vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats in de long is niet bekend. Na de piek concentraties volgde een langzame afname van de systemische blootstelling met een eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) 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 mcg/ml in ongeveer 15 minuten ($T_{\max}$) na toedienen en had een eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) 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: 2 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 fluorpolymeer gecoate chloorbutyl stop en een aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos met 1 glazen flacon van 20 ml.
Kartonnen doos met 1 glazen flacon van 50 ml.
Kartonnen doos met 1 glazen flacon van 100 ml.
Kartonnen doos met 1 glazen flacon van 250 ml.
Kartonnen doos met 1 glazen flacon van 500 ml.

De injectieflacons van 500 ml mogen niet worden gebruikt voor varkens of schapen.

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

Elanco

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

EU/2/20/258/001-005

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 16/09/2020.

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

Increxxa 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, verdund (voor pH-aanpassing)	
Natrium hydroxide (voor pH-aanpassing)	
Water voor injecties	

Heldere, kleurloze tot enigszins gele 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) geassocieerd met *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*. Voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient aanwezigheid van de ziekte in de groep aangetoond te zijn. Het diergeneesmiddel dient alleen gebruikt te worden als verwacht wordt dat de varkens binnen 2-3 dagen

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, andere macrolide antibiotica of één van de hulpstoffen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Kruisresistentie is aangetoond tussen tulathromycine en andere macroliden in de doelpathoge(en)(en).

Gebruik van dit diergeneesmiddel moet zorgvuldig overwogen worden wanneer gevoeligheidstesten resistentie tegen tulathromycine hebben aangetoond, omdat de werkzaamheid dan 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 van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathogeen/-pathogenen. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op epidemiologische informatie en kennis van de gevoeligheid van de doelpathogenen op bedrijfsniveau, of op lokaal/regionaal niveau.

Het diergeneesmiddel dient gebruikt te worden in overeenstemming met het officiële, nationale en lokale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen. Een antibioticum met een lager risico op selectie voor antimicrobiële resistentie (lagere AMEG-categorie) dient gebruikt te worden voor eerstelijnsbehandeling waar gevoeligheidstesten de waarschijnlijke werkzaamheid van deze aanpak suggereren

Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet onmiddellijk een passende behandeling worden toegepast.

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

Tulathromycine is irriterend voor de ogen. In geval van accidentele blootstelling van de ogen, dienen de ogen onmiddellijk met schoon water te worden gespoeld. Tulathromycine kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid, wat kan leiden tot bijv. rood worden van de huid (erytheem) en/of dermatitis. 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 bijsluiters 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 bijsluiters 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):	Fibrose op de injectieplaats ¹ , Bloeding op de injectieplaats ¹ , Oedeem op de injectieplaats ¹ , Reactie op de injectieplaats ^{1,2}
---	---

¹ Kan aanhouden tot ongeveer 30 dagen na injectie

² Omkeerbare 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 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 de behandeling van varkens met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg dient de dosis zodanig te worden verdeeld dat niet meer dan 4 ml op één plaats wordt geïnjecteerd.

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 aanhouden 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 berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden. Bij veelvuldig gebruik van de flacon wordt het gebruik van een opzuignaal of multidosis spuit aanbevolen om overmatig aanprikken van de stop te voorkomen. De stop kan veilig tot 40 keer worden aangeprikt.

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

Bij jonge biggen met een gewicht van ongeveer 10 kg die drie of vijf keer de therapeutische dosis kregen, werden voorbijgaande symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie van de injectieplaats, zoals overmatige vocalisatie en rusteloosheid. Kreupelheid werd ook waargenomen wanneer de achterpoot werd gebruikt als de injectieplaats.

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 uit 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 translocatie proces.

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 bij varkens. 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 mcg/ml gevoelig en ≥ 64 mcg/ml resistent. Voor *A. pleuropneumoniae* van respiratoire oorsprong bij varkens is het gevoelige breekpunt vastgesteld op ≤ 64 mcg/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 streptogramines (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 onderzoeken. In varken-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-inflammatoir 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 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 mcg/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. Echter, de *in-vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats in de long is niet bekend. Na de piekconcentraties volgde een langzame afname van de systemische blootstelling met een schijnbare 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%.

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: 2 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 fluorpolymeer gecoate chloorbutyl stop en een aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos met 1 flacon van 50 ml.
Kartonnen doos met 1 flacon van 100 ml.
Kartonnen doos met 1 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 terugnaregelingen 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

Elanco

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

EU/2/20/258/006-008

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 16/09/2020.

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. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Increxxa 100 mg/ml oplossing voor injectie

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

Tulathromycine 100 mg/ml

3. VERPAKKINGSGROOTTE20 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

Elanco 

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

EU/2/20/258/001 (20 ml)
EU/2/20/258/002 (50 ml)
EU/2/20/258/003 (100 ml)
EU/2/20/258/004 (250 ml)

15. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS (500 ml)****1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Increxxa 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 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

Elanco 

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

EU/2/20/258/005

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**

Increxxa 25 mg/ml oplossing voor injectie

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

Tulathromycine 25 mg/ml

3. VERPAKKINGSGROOTTE50 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

Elanco 

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

EU/2/20/258/006 (50 ml)

EU/2/20/258/007 (100 ml)

EU/2/20/258/008 (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**

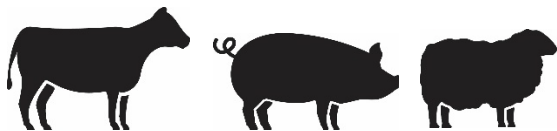
Increxxa 100 mg/ml oplossing voor injectie

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: s.c.

Varken en schaap: i.m.

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 lacterende 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.

7. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

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

Elanco 

9. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON (500 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Increxxa 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.

7. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

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

Elanco logo

9. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON (100 ml / 250 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

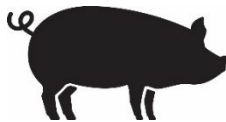
Increxxa 25 mg/ml oplossing voor injectie

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.

7. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

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

Elanco logo

9. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

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

FLACON (20 ml/50 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Increxxa



2. KWANTITATIEVE GEGEVENS OVER DE WERKZAME BESTANDDELEN

Tulathromycin 100 mg/ml

3. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na aanbreken gebruiken binnen 28 dagen.

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

FLACON (50 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Increxxa



2. KWANTITATIEVE GEGEVENS OVER DE WERKZAME BESTANDDELEN

Tulathromycin 25 mg/ml

3. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na aanbreken gebruiken binnen 28 dagen.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

1. Naam van het diergeneesmiddel

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

2. Samenstelling

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tulathromycine 100 mg

Hulpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing.

3. Doeldiersoort(en)

Rund, varken en schaap



4. Indicaties voor gebruik

Rund

Behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij het rund (BRD) geassocieerd met *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis*. 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*.

Varken

Behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij het varken (SRD) geassocieerd met *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*. Voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient aanwezigheid van de ziekte in de groep aangetoond te zijn. 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 het werkzame bestanddeel, andere macrolide antibiotica of één van de hulpstoffen.

6. Speciale waarschuwingen

Speciale waarschuwingen:

Kruisresistentie is aangetoond tussen tulathromycine en andere macroliden in de doelpathoge(en)(en). Gebruik van dit diergeneesmiddel moet zorgvuldig overwogen worden wanneer gevoeligheidstesten resistentie tegen tulathromycine hebben aangetoond, omdat de werkzaamheid dan 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 worden verminderd door andere factoren, zoals natte omgevingsomstandigheden en ongepaste bedrijfsvoering. Behandeling van rotkreupel moet daarom samen met andere 'aanpassingen in het koppelmanagement worden uitgevoerd, bijvoorbeeld het verstrekken van een droge omgeving.

Antibioticabehandeling van goedaardige rotkreupel wordt niet geschikt geacht. Tulathromycine vertoonde een beperkte werkzaamheid bij schapen met ernstige klinische verschijnselen of chronische rotkreupel, en dient daarom alleen in een vroeg stadium van rotkreupel te worden gegeven.

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 doelpathogeen/-pathogenen. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op epidemiologische informatie en kennis van de gevoeligheid van de doelpathogenen op bedrijfsniveau, of op lokaal/regionaal niveau.

Het diergeneesmiddel dient gebruikt te worden in overeenstemming met het officiële, nationale en lokale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen. Een antibioticum met een lager risico op selectie voor antimicrobiële resistentie (lagere AMEG-categorie) dient gebruikt te worden voor eerstelijnsbehandeling waar gevoeligheidstesten de waarschijnlijke werkzaamheid van deze aanpak suggereren

Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet onmiddellijk een passende behandeling worden toegepast.

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

Tulathromycine is irriterend voor de ogen. In geval van accidentele blootstelling van de ogen, dienen de ogen onmiddellijk met schoon water te worden gespoeld. Tulathromycine kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid, wat kan leiden tot bijv. rood worden van de huid (erytheem) en/of dermatitis. 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 bijsluiters 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 bijsluiters 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 symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie van de injectieplaats, zoals: rusteloosheid, schudden met het hoofd, over de grond schrapen en een kortdurende afname van voeropname. Milde myocarddegeneratie is waargenomen bij runderen die vijf tot zes keer de aanbevolen dosis kregen.

Bij jonge biggen met een gewicht van ongeveer 10 kg die drie of vijf keer de therapeutische dosis kregen, werden voorbijgaande symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie van de injectieplaats, zoals overmatige vocalisatie en rusteloosheid. Kreupelheid werd ook waargenomen wanneer de achterpoot werd gebruikt als de injectieplaats.

Bij lammeren (ongeveer 6 weken oud) werden, bij een dosering van drie of vijf keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie van de injectieplaats, zoals achteruit lopen, schudden met het hoofd, 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):
Fibrose op de injectieplaats ¹ , Bloeding op de injectieplaats ¹ , Oedeem op de injectieplaats ¹ , Pijn op de injectieplaats ² , Reactie op de injectieplaats ³ , Zwelling op de injectieplaats ¹

¹ Kan aanhouden tot ongeveer 30 dagen na s.c. injectie.

² Voorbijgaand na s.c. toediening

³ Omkeerbare veranderingen van congestie

Varken:

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

¹ Kan aanhouden tot ongeveer 30 dagen na injectie.

² Omkeerbare veranderingen van congestie

Schaap:

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

¹ Tijdelijk, verdwijnt binnen enkele minuten: schudden van het hoofd, 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 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 met behulp van de contactgegevens aan het einde van deze bijsluiter of via uw nationale meldsysteem: {gegevens van het nationale systeem}

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

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 met een lichaamsgewicht van meer dan 300 kg dient de dosis zodanig te worden verdeeld dat niet meer dan 7,5 ml op één plaats wordt geïnjecteerd.

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

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.

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 aanhouden 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 berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden. Bij veelvuldig gebruik van de flacon wordt het gebruik van een opzuignaald of multidosis spuit aanbevolen om overmatig aanprikken van de stop te voorkomen. De stop kan veilig tot 40 keer worden aangeprikt.

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 inzamelingssystemen 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/2/20/258/001-005

Verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos met 1 flacon van 20 ml.
Kartonnen doos met 1 flacon van 50 ml.
Kartonnen doos met 1 flacon van 100 ml.
Kartonnen doos met 1 flacon van 250 ml.
Kartonnen doos met 1 flacon van 500 ml.

De flacons van 500 ml mogen niet worden gebruikt voor varkens of schapen.

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

15. Datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien

{MM/JJJJ}

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

16. Contactgegevens

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en contactgegevens voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Duitsland

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 33000338

PV.BEL@elancoah.com

Република България

Тел: +48 221047815

PV.BGR@elancoah.com

Česká republika

Tel: +420 228880231

PV.CZE@elancoah.com

Danmark

Tlf: +45 78775477

PV.DNK@elancoah.com

Deutschland

Tel: +49 32221852372

PV.DEU@elancoah.com

Eesti

Tel: +372 8807513

PV.EST@elancoah.com

Ελλάδα

Τηλ: +386 82880097

PV.GRC@elancoah.com

España

Tel: +34 518890402

PV.ESP@elancoah.com

France

Tél: +33 975180507

PV.FRA@elancoah.com

Hrvatska

Tel: +36 18088411

PV.HRV@elancoah.com

Ireland

Tel: +44 3308221732

PV.IRL@elancoah.com

Lietuva

Tel: +372 8840389

PV.LTU@elancoah.com

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: +352 20881943

PV.LUX@elancoah.com

Magyarország

Tel.: +36 18506968

PV.HUN@elancoah.com

Malta

Tel: +36 18088530

PV.MLT@elancoah.com

Nederland

Tel: +31 852084939

PV.NLD@elancoah.com

Norge

Tlf: +47 81503047

PV.NOR@elancoah.com

Österreich

Tel: +43 720116570

PV.AUT@elancoah.com

Polska

Tel.: +48 221047306

PV.POL@elancoah.com

Portugal

Tel: +351 308801355

PV.PRT@elancoah.com

România

Tel: +40 376300400

PV.ROU@elancoah.com

Slovenija

Tel: +386 82880093

PV.SVN@elancoah.com

Ísland

Sími: +45 89875379

PV.ISL@elancoah.com**Slovenská republika**

Tel: +420 228880231

PV.SVK@elancoah.com**Italia**

Tel: +39 0282944231

PV.ITA@elancoah.com**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 753252088

PV.FIN@elancoah.com**Κύπρος**

Τηλ: +386 82880095

PV.CYP@elancoah.com**Sverige**

Tel: +46 108989397

PV.SWE@elancoah.com**Latvija**

Tel: +372 8840390

PV.LVA@elancoah.com**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +44 3308221732

PV.XXI@elancoah.com

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries

37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrijk

17. Overige informatie

Tulathromycine is een semi-synthetisch macrolide antimicrobieel middel, afkomstig uit 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 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*), het bacteriële pathogeen dat het meest geassocieerd wordt met infectieuze pododermatitis (rotkreupel) bij schapen, is aangetoond.

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.

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

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 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 of 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 onderzoeken. In zowel runder- als varken-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 ongeveer 30 minuten ($T_{\max}$) na toedienen bereikt. 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. Echter, de *in-vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats in de long is niet bekend. Na de piek concentraties volgde een langzame afname van de systemische blootstelling met een schijnbare eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) 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 substantieel accumuleert in neutrofielen en alveolaire macrofagen. Echter, de *in-vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats in de long is niet bekend. Na de piek concentraties volgde een langzame afname van de systemische blootstelling met een eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) 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 eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) 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

Increxxa 25 mg/ml oplossing voor injectie voor varkens

2. Samenstelling

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tulathromycine 25 mg

Hulpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing voor injectie.

3. Doeldiersoort(en)

Varken.



4. Indicaties voor gebruik

Behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij het varken (SRD) geassocieerd met *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*. Voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient aanwezigheid van de ziekte in de groep aangetoond te zijn. 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 het werkzame bestanddeel, andere macrolide antibiotica of één van de hulpstoffen.

6. Speciale waarschuwingen

Speciale waarschuwingen:

Kruisresistentie is aangetoond tussen tulathromycine en andere macroliden in de doelpathoge(n)(en).

Gebruik van dit diergeneesmiddel moet zorgvuldig overwogen worden wanneer gevoeligheidstesten resistentie tegen tulathromycine hebben aangetoond, omdat de werkzaamheid dan 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 van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathogeen/-pathogenen. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op epidemiologische informatie en kennis van de gevoeligheid van de doelpathogenen op bedrijfsniveau, of op lokaal/regionaal niveau.

Het diergeneesmiddel dient gebruikt te worden in overeenstemming met het officiële, nationale en lokale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen. Een antibioticum met een lager risico op selectie voor antimicrobiële resistentie (lagere AMEG-categorie) dient gebruikt te worden voor eerstelijnsbehandeling waar gevoeligheidstesten de waarschijnlijke werkzaamheid van deze aanpak suggereren

Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet onmiddellijk een passende behandeling worden toegepast.

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

Tulathromycine is irriterend voor de ogen. In geval van accidentele blootstelling van de ogen, dienen de ogen onmiddellijk met schoon water te worden gespoeld. Tulathromycine kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid, wat kan leiden tot bijv. rood worden van de huid (erytheem) en/of dermatitis. 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. 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 jonge biggen met een gewicht van ongeveer 10 kg die drie of vijf keer de therapeutische dosis kregen, werden voorbijgaande symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie van de injectieplaats, zoals overmatige vocalisatie en rusteloosheid. Kreupelheid werd ook waargenomen wanneer de achterpoot werd gebruikt als de injectieplaats.

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

¹ Kan aanhouden tot ongeveer 30 dagen na injectie.

² Omkeerbare 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 met behulp van de contactgegevens aan het einde van deze bijsluiter of via uw nationale meldsysteem: {gegevens van het nationale systeem}

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

Intramusculair gebruik.

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

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

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 aanhouden 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 berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden. Bij veelvuldig gebruik van de flacon wordt het gebruik van een opzuignaald of multidosis spuit aanbevolen om overmatig aanprikken van de stop te voorkomen. De stop kan veilig tot 40 keer worden aangeprikt.

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 inzamelingssystemen 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/2/20/258/006-008

Verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos met 1 flacon van 50 ml.
Kartonnen doos met 1 flacon van 100 ml.
Kartonnen doos met 1 flacon van 250 ml.

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

15. Datum waarop de bijsluiters voor het laatst is herzien

{MM/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 en contactgegevens voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen:

Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Duitsland

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 33000338
PV.BEL@elancoah.com

Република България
Тел: +48 221047815
PV.BGR@elancoah.com

Lietuva
Tel: +372 8840389
PV.LTU@elancoah.com

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: +352 20881943
PV.LUX@elancoah.com

Česká republika

Tel: +420 228880231

PV.CZE@elancoah.com

Danmark

Tlf: +45 78775477

PV.DNK@elancoah.com

Deutschland

Tel: +49 32221852372

PV.DEU@elancoah.com

Eesti

Tel: +372 8807513

PV.EST@elancoah.com

Ελλάδα

Τηλ: +386 82880097

PV.GRC@elancoah.com

España

Tel: +34 518890402

PV.ESP@elancoah.com

France

Tél: +33 975180507

PV.FRA@elancoah.com

Hrvatska

Tel: +36 18088411

PV.HRV@elancoah.com

Ireland

Tel: +44 3308221732

PV.IRL@elancoah.com

Ísland

Sími: +45 89875379

PV.ISL@elancoah.com

Italia

Tel: +39 0282944231

PV.ITA@elancoah.com

Κύπρος

Τηλ: +386 82880095

PV.CYP@elancoah.com

Latvija

Tel: +372 8840390

PV.LVA@elancoah.com

Magyarország

Tel.: +36 18506968

PV.HUN@elancoah.com

Malta

Tel: +36 18088530

PV.MLT@elancoah.com

Nederland

Tel: +31 852084939

PV.NLD@elancoah.com

Norge

Tlf: +47 81503047

PV.NOR@elancoah.com

Österreich

Tel: +43 720116570

PV.AUT@elancoah.com

Polska

Tel.: +48 221047306

PV.POL@elancoah.com

Portugal

Tel: +351 308801355

PV.PRT@elancoah.com

România

Tel: +40 376300400

PV.ROU@elancoah.com

Slovenija

Tel: +386 82880093

PV.SVN@elancoah.com

Slovenská republika

Tel: +420 228880231

PV.SVK@elancoah.com

Suomi/Finland

Puh/Tel: +358 753252088

PV.FIN@elancoah.com

Sverige

Tel: +46 108989397

PV.SWE@elancoah.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Tel: +44 3308221732

PV.XXI@elancoah.com

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle,

17. Overige informatie

Tulathromycine is een semi-synthetisch macrolide antimicrobieel middel, afkomstig uit 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 translocatie proces.

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 bij varkens. 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 streptogramines (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 of 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 onderzoeken. In varken-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-inflammatoir en pro-oplossend 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 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. Echter, de *in-vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats in de long is niet bekend. Na de piekconcentraties volgde een langzame afname van de

systemische blootstelling met een schijnbare 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%.