

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Tulatromycine	100 mg
---------------	--------

Hulpstoffen:

Citroenzuur (E330)	19,2 mg
Monothioglycerol	5 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Runderen, varkens en schapen

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

Runderen

Behandeling en metafylaxe van luchtwegaandoeningen bij runderen (BRD) geassocieerd met *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis* die gevoelig zijn voor tulatromycine. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het product wordt gebruikt.

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

Varkens

Behandeling en metafylaxe van luchtwegaandoeningen bij varkens (SRD) geassocieerd met *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica* die gevoelig zijn voor tulatromycine. De aanwezigheid van de

ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het product wordt gebruikt. Het product mag alleen worden gebruikt als de varkens naar verwachting binnen 2 tot 3 dagen ziek worden.

Schapen

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

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor macrolide-antibiotica of één van de hulpstoffen. Niet gelijktijdig gebruiken met andere macroliden of lincosamiden (zie rubriek 4.8).

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Schapen:

De werkzaamheid van de antimicrobiële behandeling van rotkreupel kan worden verminderd door andere factoren, zoals natte omgevingscondities, alsmede onjuist boerderijmanagement. Behandeling van rotkreupel moet daarom samen met andere middelen voor kuddebeheer worden uitgevoerd, bijvoorbeeld het verstrekken van een droge omgeving.

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

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het gebruik van het product moet zijn gebaseerd op gevoeligheidstesten van de bacteriën die van het dier zijn geïsoleerd.

Wanneer dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te worden op lokale (regionale, boerderijgebonden) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de doelbacteriën.

Bij gebruik van het product moet rekening worden gehouden met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Gebruik van het product dat afwijkt van de instructies in de SPC kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen tulatromycine doen toenemen en de effectiviteit van behandeling met andere macroliden verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

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

Tulatromycine is irriterend voor ogen. In geval van accidentele blootstelling aan ogen moeten de ogen onmiddellijk met schoon water worden gespoeld.

Tulatromycine kan sensibilisatie door contact met de huid veroorzaken. In geval van accidentele ongewilde aanraking met de huid, dient de huid onmiddellijk met zeep en water te worden gewassen.

Dit product kan overgevoeligheidsreacties (allergie) veroorzaken. Personen met een bekende overgevoeligheid voor tulatromycine moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Was de handen na het gebruik.

Accidentele zelfinjectie kan pijnreacties en lokale zwellingen veroorzaken die enige dagen kunnen aanhouden. Zorg dat u zelfinjectie vermijdt.

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

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Subcutane toediening van tulatromycine aan runderen veroorzaakt zeer vaak voorkomende tijdelijke pijnreacties en lokale zwellingen op de injectieplaats die tot 30 dagen kunnen aanhouden. Dergelijke reacties zijn niet waargenomen bij varkens en schapen na intramusculaire toediening.

Gedurende ongeveer 30 dagen na de injectie van runderen en varkens komen pathomorfologische reacties op de injectieplaats (waaronder reversibele veranderingen in stuwings, oedeem, fibrose en bloeding) zeer vaak voor.

Bij schapen komen tijdelijke tekenen van ongemak (schudden met de kop, wrijven over de injectieplaats, terugdeinzen) na intramusculaire injectie zeer vaak voor. Deze tekenen verdwijnen binnen een paar minuten.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

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

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

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

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Met andere macroliden treedt kruisresistentie op. Niet gelijktijdig toedienen met antimicrobiële middelen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme zoals andere macroliden of lincosamiden.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Runderen

Subcutaan gebruik.

Een enkelvoudige subcutane injectie van 2,5 mg tulatromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht). Voor de behandeling van runderen die zwaarder zijn dan 300 kg moet de dosis worden verdeeld, zodat er niet meer dan 7,5 ml op één plaats wordt geïnjecteerd.

Varkens

Intramusculair gebruik.

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

Voor de behandeling van varkens die zwaarder zijn dan 80 kg moet de dosis worden verdeeld, zodat er niet meer dan 2 ml op één plaats wordt geïnjecteerd.

Bij luchtwegaandoeningen wordt aanbevolen om 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 luchtwegaandoening aanhouden of verergeren of als er een terugval optreedt, moet de behandeling worden gewijzigd door gebruik van een ander antibioticum en worden voortgezet tot de klinische verschijnselen zijn verdwenen.

Schapen

Intramusculair gebruik.

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

Om de juiste dosering te verkrijgen, moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald om onderdosering te voorkomen. Bij meervoudig gebruik van de injectieflacon wordt een opzuignaald of multidoseringsspuut aanbevolen om overmatig doorboren van de stop te voorkomen. De stop van de injectieflacons van 50 ml en 100 ml kan veilig tot 52 keer worden aangeprikt. De stop van de injectieflacons van 250 ml, 500 ml en 1000 ml kan veilig tot 80 keer worden aangeprikt.

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

Bij runderen die doseringen van drie, vijf of tien keer de aanbevolen dosis kregen, werden tijdelijke verschijnselen waargenomen die werden toegeschreven aan ongemak op de injectieplaats, waaronder rusteloosheid, schudden met de kop, schrapen over de grond en een kortdurende vermindering van voedselinname. Lichte myocardegeneratie is waargenomen bij runderen die 5 tot 6 keer de aanbevolen dosis kregen.

Bij biggen met een gewicht van ongeveer 10 kg die drie of vijf keer de therapeutische dosis kregen, werden tijdelijke verschijnselen waargenomen die werden toegeschreven aan ongemak op de injectieplaats, waaronder overmatige vocalisatie en rusteloosheid. Wanneer de achterpoot als de injectieplaats werd gebruikt, werd ook kreupelheid waargenomen. Bij lammeren (ong. 6 weken oud) die doseringen van drie of vijf keer de aanbevolen dosis kregen, werden tijdelijke verschijnselen waargenomen die werden toegeschreven aan ongemak op de injectieplaats, waaronder achteruitlopen, schudden met de kop, wrijven over de injectieplaats, liggen en opstaan, blaten.

4.11 Wachtijd(en)

Runderen (vlees en slachtafval): 22 dagen.

Varkens (vlees en slachtafval): 13 dagen.

Schapen (vlees en slachtafval): 16 dagen.

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden. ATCvet-code: QJ01FA94.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Tulatromycine is een halfsynthetisch macrolide antimicrobieel middel dat afkomstig is van een fermentatieproduct. Het verschilt van veel andere macroliden doordat het een lange werkingsduur heeft die deels wordt veroorzaakt door zijn drie aminegroepen; daarom wordt het aangeduid als de chemische subklasse triamilide.

Macroliden zijn bacteriostatisch werkende antibiotica en remmen de biosynthese van essentiële eiwitten door hun selectieve binding aan bacterieel ribosomaal RNA. Hun werking bestaat uit het stimuleren van de dissociatie van peptidyl-tRNA van het ribosoom tijdens het translocatieproces.

Tulatromycine heeft *in vitro* een werking tegen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis*, en *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumonia*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*, de bacteriële pathogenen die het meest worden geassocieerd met luchtwegaandoeningen bij respectievelijk runderen en varkens. Bij sommige isolaten van *Histophilus somni* en *Actinobacillus pleuropneumoniae* zijn verhoogde waarden van minimaal inhiberende concentraties (MIC) gevonden. *In vitro*-werking tegen *Dichelobacter nodosus* (*vir*), de bacteriële pathogeen die het meest wordt geassocieerd met infectieuze pododermatitis (rotkreupel) bij schapen, is aangetoond.

Tulatromycine heeft *in vitro* ook een werking tegen *Moraxella bovis*, de bacteriële pathogeen die het meest wordt geassocieerd met infectieuze bovine keratoconjunctivitis (IBK).

Resistentie tegen macroliden kan zich ontwikkelen door mutaties in genen die coderen voor ribosomaal RNA (rRNA) of sommige ribosomale eiwitten, door enzymatische modificatie (methylering) van de doelplaats van 23S rRNA, wat in het algemeen leidt tot kruisresistentie met lincosamiden en groep B-streptograminen (MLS_B-resistentie), door enzymatische inactivatie of door macrolide efflux. MLS_B-resistentie kan constitutief of induceerbaar zijn. Resistentie kan chromosomaal of plasmidegecodeerd zijn en kan overdraagbaar zijn indien geassocieerd met transposons of plasmiden.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetisch profiel van tulatromycine bij runderen, indien toegediend als een enkelvoudige subcutane dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, werd gekenmerkt door snelle en uitgebreide absorptie, gevolgd door hoge distributie en langzame eliminatie. De maximumconcentratie (C_{max}) in plasma was ongeveer 0,5 µg/ml; dit werd ongeveer 30 minuten na de dosering (T_{max}) bereikt. De concentraties tulatromycine in longhomogenaat waren aanzienlijk hoger dan de concentraties in plasma. Er zijn sterke aanwijzingen dat tulatromycine aanzienlijk accumuleert in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De *in vivo*-concentratie van tulatromycine op de infectieplaats van de long is echter niet bekend. Piekconcentraties werden gevolgd door een langzame daling in systemische blootstelling met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) van 90 uur in plasma. De eiwitbinding in plasma was laag, ongeveer 40%.

Het distributievolume bij steady-state (V_{ss}) dat na intraveneuze toediening werd vastgesteld, was 11 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulatromycine na subcutane toediening bij runderen was ongeveer 90%.

Het farmacokinetisch profiel van tulatromycine bij varkens, indien toegediend als een enkelvoudige intramusculaire dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, werd eveneens gekenmerkt door snelle en uitgebreide absorptie, gevolgd door hoge distributie en langzame eliminatie. De maximumconcentratie (C_{max}) in plasma was ongeveer 0,6 µg/ml; dit werd ongeveer 30 minuten na de dosering (T_{max}) bereikt. De concentraties tulatromycine in longhomogenaat waren aanzienlijk hoger dan de concentraties in plasma. Er zijn sterke aanwijzingen dat tulatromycine aanzienlijk accumuleert in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De *in vivo*-concentratie van tulatromycine op de infectieplaats van de long is echter niet bekend. Piekconcentraties werden gevolgd door een langzame daling in systemische blootstelling met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ongeveer 91 uur in plasma. De eiwitbinding in plasma was laag, ongeveer 40%. Het distributievolume bij steady-state (V_{ss}) dat na intraveneuze toediening werd vastgesteld, was 13,2 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulatromycine na intramusculaire toediening bij varkens was ongeveer 88%.

Het farmacokinetisch profiel van tulatromycine bij schapen, indien toegediend als een enkelvoudige intramusculaire dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, bereikte een maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van 1,19 µg/ml op ongeveer 15 minuten (T_{max}) na dosering en had een eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 69,7 uur. De eiwitbinding in plasma was ongeveer 60-75%. Het distributievolume bij steady-state (V_{ss}) na intraveneuze toediening was 31,7 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulatromycine na intramusculaire toediening bij schapen was 100%.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monothioglycerol
Propyleenglycol
Citroenzuur
Hydrochloorzuur (pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

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

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 24 maanden
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Glazen injectieflacons: Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.
HDPE injectieflacons: Niet bewaren boven 30°C.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Doorzichtige glazen injectieflacons van type I of krimpinjectieflacons van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met septum die zijn afgesloten met een rubberen broombutyl stop van type I en zijn afgedicht met een aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 50 ml
Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 100 ml
Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 250 ml
Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 500 ml
Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 1 l.

De injectieflacons van 1 l zijn alleen beschikbaar in HDPE.

De injectieflacons van 500 ml en 1 l mogen niet voor varkens of schapen worden gebruikt.

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

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

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

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

Norbrook Laboratories (Ireland) Ltd.
Rossmore Industrial Estate
Monaghan
Ierland

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

BE-V584524 (Glazen injectieflacons)
BE-V584533 (HDPE injectieflacons)

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 06/05/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/05/2021

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Op diergeneeskundig voorschrift