

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzame bestanddelen:

Tulathromycine	100 mg
Ketoprofen	120 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
Propyleenglycol	
Citroenzuur (E-330)	
Geconcentreerd zoutzuur (voor pH correctie)	
Natriumhydroxide (voor pH correctie)	
Pyrrolidon	
Water voor injecties	

Heldere kleurloze tot gele / groengele oplossing. Vrij van zichtbare deeltjes.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoort(en)

Rund

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Behandeling van respiratoire aandoeningen bij het rund (BRD) die geassocieerd zijn met pyrexie als gevolg van *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis* die gevoelig zijn voor tulathromycine.

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.
Niet gelijktijdig toedienen met andere macroliden of lincosamiden (zie rubriek 3.4).
Niet toedienen aan dieren die lijden aan gastro-intestinale laesies, hemorragische diathese, bloeddyscrasie of lever-, nier- of hartaandoeningen.

3.4 Speciale waarschuwingen

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

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Dit diergeneesmiddel bevat geen antimicrobieel conserveermiddel.

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

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

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

Gezien veel NSAIDs de potentie hebben om gastro-intestinale ulceratie te induceren, voornamelijk bij oudere runderen en jonge kalveren, dient gelijktijdig gebruik van het diergeneesmiddel met andere anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) of steroïdale anti-inflammatoire middelen (bv. corticosteroïden) vermeden te worden binnen de eerste 24 uur na behandeling. Daarna dient gelijktijdige behandeling met NSAIDs en steroïdale anti-inflammatoire middelen nauwlettend te worden gevolgd. Gebruik van het diergeneesmiddel (dat ketoprofen bevat) bij oudere dieren of dieren jonger dan 6 weken dient gebaseerd te zijn op een baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Vermijd het gebruik bij gedehydrateerde, hypovolemische of hypotensieve dieren die parenterale rehydratie nodig hebben, omdat er een potentieel risico op renale toxiciteit bestaat.

Intra-arteriële en intraveneuze injectie moeten worden vermeden.

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

- Dit diergeneesmiddel kan overgevoeligheid (allergie) veroorzaken. Personen met een bekende overgevoeligheid voor tulathromycine, ketoprofen of niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. In geval van accidenteel morsen op de huid, de huid onmiddellijk wassen met water en zeep.
- Dit diergeneesmiddel kan bijwerkingen veroorzaken na blootstelling van de huid en zelfinjectie. Wees voorzichtig om huidcontact en accidentele zelfinjectie te voorkomen. In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.
- NSAIDs, zoals ketoprofen, kunnen de vruchtbaarheid beïnvloeden en schadelijk zijn voor het ongeboren kind. Zwangere vrouwen, vrouwen die zwanger willen worden en mannen die kinderen willen krijgen, dienen uiterst voorzichtig te zijn bij het hanteren van dit diergeneesmiddel.
- Dit diergeneesmiddel is irriterend voor de ogen. Vermijd contact met de ogen. In geval van accidentele blootstelling van de ogen, spoel de ogen onmiddellijk met schoon water. Raadpleeg een arts en toon de bijsluiter als de irritatie aanhoudt.
- Was de handen na gebruik.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Rund:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Pijn op de injectieplaats ¹ Zwelling op de injectieplaats ^{1,2} Reactie op de injectieplaats ² Oedeem op de injectieplaats ² Fibrose op de injectieplaats ² Bloeding op de injectieplaats ²
Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Aandoening van het spijsverteringskanaal Nieraandoening Overgevoeligheidsreacties (bijv. anafylaxie, dyspneu, collaps) ³

¹ Kunnen tot 32 dagen na injectie aanhouden.

² Pathomorfologische reacties op de injectieplaats zijn aanwezig gedurende ongeveer 32 dagen na injectie.

³ In geval van een dergelijke allergische of anafylactische reactie, dient onmiddellijk een geschikte symptomatische behandeling te worden gegeven.

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 ook rubriek 16 van de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of legDracht en lactatie:

Uit laboratoriumonderzoek met tulathromycine bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten. Uit onderzoek met ketoprofen bij laboratoriumdieren (ratten, muizen en konijnen) zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene effecten, maar effecten op fertiliteit, maternale toxiciteit en embryotoxiciteit zijn wel waargenomen. Er zijn bekende ongewenste klasse-effecten van NSAIDs en andere prostaglandineremmers op zwangerschap en/of embryofoetale ontwikkeling. De veiligheid van de combinatie tulathromycine en ketoprofen bij de doeldiersoort is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandeld dierenarts.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet gelijktijdig gebruiken met andere diuretica, nefrotoxische diergeneesmiddelen of anticoagulantia.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Subcutaan gebruik.

Een eenmalige subcutane injectie van 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht en 3 mg ketoprofen/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht). Verdeel voor de behandeling van runderen zwaarder dan 400 kg de dosis zodanig, dat niet meer dan 10 ml op één plaats wordt geïnjecteerd. Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeuring mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden.

Voor elke respiratoire aandoening wordt aanbevolen om de dieren in een vroeg stadium van de ziekte te behandelen en de respons op de behandeling binnen 48 uur na de injectie te evalueren. Als de klinische verschijnselen van de respiratoire aandoening aanhouden of verergeren, of als er een terugval optreedt, moet de behandeling worden gewijzigd, waarbij een ander antibioticum gebruikt wordt, en moet deze worden voortgezet totdat de klinische verschijnselen zijn verdwenen. Als er 24 uur na aanvang van de behandeling een aanhoudende verhoogde lichaamstemperatuur is, moet de behandelend dierenarts de noodzaak van verdere antipyretische behandeling beoordelen.

De stop kan veilig tot 20 keer worden aangeprikt. Gebruik bij het in één keer behandelen van een groep dieren een aanzuignaald die in de flaconstop is geplaatst of een automatische spuit om overmatig aanprikken van de stop te voorkomen. De aanzuignaald moet na de behandeling worden verwijderd.

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

Bij doseringen van 3 en 5 maal de aanbevolen dosering werden voorbijgaande verschijnselen van pijn op de injectieplaats en/of zwelling waargenomen die in sommige gevallen tot dag 32 aanhielden. Bovendien werden voorbijgaande verschijnselen waargenomen die toegeschreven werden aan ongerief op de injectieplaats (pijn), zoals rusteloosheid, kopschudden, over de grond schrapen en een kortdurende afname van de voeropname. Microscopische mucosale erosies van de pylorus van het abomasum werden waargenomen bij 3 en 5 maal de aanbevolen dosering. Herhaalde toediening kan leiden tot gastrische toxiciteit. Milde myocardegeneratie is waargenomen bij runderen die 5 tot 6 maal de aanbevolen dosering kregen.

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: 50 dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij runderen 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: QJ01FA99

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Tulathromycine bezit *in vitro* activiteit tegen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis*, de bacteriële pathogenen die het meest geassocieerd worden met respiratoire aandoeningen bij het rund. Bij sommige isolaten van *Histophilus somni* werden verhoogde minimaal inhiberende concentratie (MIC) waarden gevonden.

De Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI heeft de MIC klinische breekpunten voor tulathromycine tegen *M. haemolytica*, *P. multocida* en *H. somni* van bovine respiratoire oorsprong vastgesteld op: ≤ 16 µg/ml gevoelig en ≥ 64 µg/ml resistent. Het CLSI heeft ook klinische breekpunten voor tulathromycine gepubliceerd, gebaseerd op een schijfdiffusie methode (CLSI document VET08, 4th ed, 2018). Noch 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 ontwikkelen door mutaties in genen die ribosomaal RNA (rRNA) coderen of sommige ribosomale eiwitten; door enzymatische modificatie (methylering) van de 23S rRNA aanhechtingsplaats, waardoor in het algemeen kruisresistentie ontstaat met lincosamiden en groep B streptogramines (MLSB resistentie); door enzymatische inactivatie of door macrolide efflux. MLSB resistentie kan constitutioneel of induceerbaar zijn. Resistentie tussen de pathogenen die respiratoire aandoeningen bij het rund veroorzaken kan chromosomaal of plasmide-gecodeerd zijn en kan overdraagbaar zijn indien geassocieerd 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 in experimentele studies een immuun modulerende en ontstekingsremmende werking. In bovine polymorfonucleaire cellen (PMN's, neutrofielen) bevordert tulathromycine apoptose (geprogrammeerde celdood) en de klaring van apoptotische cellen door macrofagen.

Het verlaagt de productie van de pro-inflammatoire mediators leukotriëne B4 en CXCL-8 en induceert de productie van anti-inflammatoire en pro-oplossend lipide lipoxine A4.

Ketoprofen is een stof die behoort tot de groep niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs). Ketoprofen heeft anti-inflammatoire, analgetische en antipyretische eigenschappen. Niet alle aspecten van zijn werkingsmechanisme zijn bekend. Effecten worden gedeeltelijk verkregen door inhibitie van de prostaglandine- en leukotriënesynthese door ketoprofen, werkend op respectievelijk cyclo-oxygenase en lipoxygenase. De vorming van bradykinine wordt ook geremd. Ketoprofen remt de trombocytenaggregatie.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Wanneer gelijktijdig subcutaan toegediend in de combinatie formulering, met 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht, was de maximum concentratie ($C_{\max}$) in plasma ongeveer 0,4 $\mu\text{g/ml}$; deze werd ongeveer 3 uur na toedienen ($T_{\max}$) bereikt. Piekoncentraties werden gevolgd door een langzame afname van systemische blootstelling met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 85 uur in plasma.

Bovendien is na subcutane injectie van de tulathromycine-ketoprofen combinatie aangetoond dat de $AUC_{(0-t)}$ van tulathromycine bio-equivalent is aan de $AUC_{(0-t)}$ na subcutane injectie van 100 mg/ml tulathromycine voor runderen. De combinatie had een iets lagere tulathromycine $C_{\max}$ en de absorptiesnelheid was verlaagd in vergelijking met toediening van de stoffen afzonderlijk.

Met betrekking tot ketoprofen, wordt na toediening van het combinatiediergeneesmiddel, met 3 mg ketoprofen/kg lichaamsgewicht, de farmacokinetiek van ketoprofen gedreven door flip-flop-kinetiek. De gemiddelde $C_{\max}$ in plasma was 2 $\mu\text{g/ml}$, welke bereikt werd op gemiddeld 4 uur. De terminale halfwaardetijd van ketoprofen wordt gedomineerd door de trage absorptie en werd geschat op 6,8 uur.

Bovendien was er na subcutane injectie van de tulathromycine-ketoprofen combinatie een vertraging in de absorptie, met een lagere ketoprofen piekconcentratie en een langere eliminatie halfwaardetijd, in vergelijking met de stof alleen.

Ketoprofen in het combinatiediergeneesmiddel is een racemisch mengsel van twee enantiomeren, S(+) en R(-). *In vitro* modellen suggereren dat de S(+) enantiomeer 250 keer potenter is dan de R(-) enantiomeer. Inversie van R-ketoprofen naar S-ketoprofen is als 31% gerapporteerd bij runderen na intraveneuze dosering van R-ketoprofen.

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: 56 dagen.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Type I amberkleurige glazen injectieflacon met een fluorpolymeer gecoate chloorbutyl-rubber stop en 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

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

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

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

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

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

Zoetis B.V.

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

REG NL 124969

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 30 juni 2020

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

18 januari 2023

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
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos voor 50 ml, 100 ml en 250 ml

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml oplossing voor injectie

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

Tulathromycine 100 mg/ml

Ketoprofen 120 mg/ml

3. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml

100 ml

250 ml

4. DOELDIERSOORT(EN)



Rund

5. INDICATIES

6. TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

7. WACHTTIJD(EN)

Wachttijd:

Vlees en slachtafval: 50 dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij runderen 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}

Houdbaarheid na aanprikken van de injectieflacon: 56 dagen.

Na aanbreken, gebruiken voor...

9. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet in de vriezer bewaren.

10. VERMELDING “LEES VÓÓR GEBRUIK DE BIJSLUITER”

Lees vóór gebruik de bijsluiters.

11. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

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

Zoetis B.V.

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

REG NL 124969

15. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon van 100 ml en 250 ml

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml oplossing voor injectie

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

Tulathromycine 100 mg/ml

Ketoprofen 120 mg/ml

3. DOELDIERSOORT(EN)



Rund

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik. Lees vóór gebruik de bijsluiter.

5. WACHTTIJD(EN)

Wachttijd:

Vlees en slachtafval: 50 dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij runderen 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 56 dagen, voor...

7. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet in de vriezer bewaren.

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

Zoetis B.V.

9. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

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

Etiket injectieflacon 50 ml

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Draxxin Plus



2. KWANTITATIEVE GEGEVENS OVER DE WERKZAME BESTANDDELEN

Tulathromycine 100 mg/ml

Ketoprofen 120 mg/ml

3. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na aanbreken, gebruiken binnen 56 dagen, voor...

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

1. Naam van het diergeneesmiddel

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen

2. Samenstelling

Per ml:

Werkzame bestanddelen:

Tulathromycine	100 mg
Ketoprofen	120 mg

Hulpstoffen:

Monothioglycerol	5 mg
------------------	------

Heldere kleurloze tot gele/groengele oplossing. Vrij van zichtbare deeltjes.

3. Doeldiersoort(en)

Rund



4. Indicaties voor gebruik

Behandeling van respiratoire aandoeningen bij het rund (BRD) die geassocieerd zijn met pyrexie als gevolg van *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis* die gevoelig zijn voor tulathromycine.

5. Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of e van de hulpstoffen. Niet gelijktijdig toedienen met andere macroliden of lincosamiden.
Niet toedienen aan dieren die lijden aan gastro-intestinale laesies, hemorragische diathese, bloeddyscrasie of lever-, nier- of hartaandoeningen.

6. Speciale waarschuwingen

Dit diergeneesmiddel bevat geen antimicrobieel conserveermiddel.

Speciale waarschuwingen:

Kruisresistentie met andere macroliden komt voor. Niet gelijktijdig 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 uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën. Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

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

Gezien veel NSAIDs de potentie hebben om gastro-intestinale ulceratie te induceren, voornamelijk bij oudere runderen en jonge kalveren, dient gelijktijdig gebruik van het diergeneesmiddel met andere anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) of steroidale anti-inflammatoire middelen (bv. corticosteroiden) vermeden te worden binnen de eerste 24 uur na behandeling. Daarna dient gelijktijdige behandeling met NSAIDs en steroidale anti-inflammatoire middelen nauwlettend te worden gevolgd. Gebruik van het diergeneesmiddel (dat ketoprofen bevat) bij oudere dieren of dieren jonger dan 6 weken dient gebaseerd te zijn op een baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Vermijd het gebruik bij gedehydrateerde, hypovolemische of hypotensieve dieren die parenterale rehydratie nodig hebben, omdat er een potentieel risico op renale toxiciteit bestaat.

Intra-arteriële en intraveneuze injectie moeten worden vermeden.

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

Dit diergeneesmiddel kan overgevoeligheid (allergie) veroorzaken. Personen met een bekende overgevoeligheid voor tulathromycine, ketoprofen of niet-steroidale anti-inflammatoire middelen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. In geval van accidenteel morsen op de huid, de huid onmiddellijk wassen met water en zeep.

Dit diergeneesmiddel kan bijwerkingen veroorzaken na blootstelling van de huid en zelfinjectie. Wees voorzichtig om huidcontact en accidentele zelfinjectie te voorkomen. In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

NSAIDs, zoals ketoprofen, kunnen de vruchtbaarheid beïnvloeden en schadelijk zijn voor het ongeboren kind. Zwangere vrouwen, vrouwen die zwanger willen worden en mannen die kinderen willen krijgen, dienen uiterst voorzichtig te zijn bij het hanteren van dit diergeneesmiddel.

Dit diergeneesmiddel is irriterend voor de ogen. Vermijd contact met de ogen. In geval van accidentele blootstelling van de ogen, spoel de ogen onmiddellijk met schoon water. Raadpleeg een arts en toon de bijsluiter als de irritatie aanhoudt.

Was de handen na gebruik.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

Dracht en lactatie:

Uit laboratoriumonderzoek met tulathromycine bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten. Uit onderzoek met ketoprofen bij laboratoriumdieren (ratten, muizen en konijnen) zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene effecten, maar effecten op fertiliteit, maternale toxiciteit en embryotoxiciteit zijn wel waargenomen.

Er zijn bekende ongewenste klasse-effecten van NSAIDs en andere prostaglandineremmers op zwangerschap en/of embryofoetale ontwikkeling.

De veiligheid van de combinatie tulathromycine en ketoprofen bij de doeldiersoort is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelde dierenarts.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Niet gelijktijdig gebruiken met andere diuretica, nefrotoxische diergeneesmiddelen of anticoagulantia.

Overdosering:

Bij doseringen van 3 en 5 maal de aanbevolen dosering werden voorbijgaande verschijnselen van pijn op de injectieplaats en/of zwelling waargenomen die in sommige gevallen tot dag 32 aanhielden. Bovendien werden voorbijgaande verschijnselen waargenomen die toegeschreven werden aan ongerief op de injectieplaats (pijn), zoals rusteloosheid, kopschudden, over de grond schrapen en een kortdurende afname van de voeropname. Microscopische mucosale erosies van de pylorus van het abomasum werden waargenomen bij 3 en 5 maal de aanbevolen dosering. Herhaalde toediening kan leiden tot gastrische toxiciteit. Milde myocarddegeneratie is waargenomen bij runderen die 5 tot 6 maal de aanbevolen dosering kregen.

Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik:

Niet van toepassing.

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):
Pijn op de injectieplaats ¹ Zwelling op de injectieplaats ^{1,2} Reactie op de injectieplaats ² Oedeem op de injectieplaats ² Fibrose op de injectieplaats ² Bloeding op de injectieplaats ²
Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):
Aandoening van het spijsverteringskanaal Nieraandoening Overgevoeligheidsreacties (bijv. anafylaxie, dyspneu, collaps) ³

¹ Kunnen tot 32 dagen na injectie aanhouden.

² Pathomorfologische reacties op de injectieplaats zijn aanwezig gedurende ongeveer 32 dagen na injectie.

³ In geval van een dergelijke allergische of anafylactische reactie, dient onmiddellijk een geschikte symptomatische behandeling te worden gegeven.

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.

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

Subcutaan gebruik.

Een eenmalige subcutane injectie van 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht en 3 mg ketoprofen/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht). Verdeel voor de behandeling van runderen zwaarder dan 400 kg de dosis zodanig, dat niet meer dan 10 ml op één plaats wordt geïnjecteerd.

9. Aanwijzingen voor een juiste toediening

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

Voor elke respiratoire aandoening wordt aanbevolen om de dieren in een vroeg stadium van de ziekte te behandelen en de respons op de behandeling binnen 48 uur na de injectie te evalueren. Als de klinische verschijnselen van de respiratoire aandoening aanhouden of verergeren, of als er een terugval optreedt, moet de behandeling worden gewijzigd, waarbij een ander antibioticum gebruikt wordt, en moet deze worden voortgezet totdat de klinische verschijnselen zijn verdwenen. Als er 24 uur na aanvang van de behandeling een aanhoudende verhoogde lichaamstemperatuur is, moet de behandelend dierenarts de noodzaak van verdere antipyretische behandeling beoordelen.

Gebruik bij het in één keer behandelen van een groep dieren een aanzuignaald die in de flaconstop is geplaatst of een automatische spuit om overmatig aanprikken van de stop te voorkomen. De aanzuignaald moet na de behandeling worden verwijderd.

De stop kan veilig tot 20 keer worden aangeprikt.

10. Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval: 50 dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij runderen 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.

Niet in de vriezer bewaren.

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: 56 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

REG NL 124969

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

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

15. Datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien

18 januari 2023

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:

Zoetis B.V.

Rivium Westlaan 74

NL-2909 LD Capelle a/d IJssel

Tel: + 31 (0)10 714 0900

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.

Carretera De Camprodon S/n

La Vall De Bianya

17813 Girona

Spanje

17. Overige informatieFarmacodynamische eigenschappen

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

Macroliden zijn antibiotica met een bacteriostatische werking en inhiberen 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*, de bacteriële pathogenen die het meest geassocieerd worden met respiratoire aandoeningen bij het rund. Bij sommige isolaten van *Histophilus somni* werden verhoogde minimaal inhiberende concentratie (MIC) waarden gevonden.

De Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI heeft de MIC klinische breekpunten voor tulathromycine tegen *M. haemolytica*, *P. multocida* en *H. somni* van bovine respiratoire oorsprong vastgesteld op: ≤ 16 µg/ml gevoelig en ≥ 64 µg/ml resistent. Het CLSI heeft ook klinische breekpunten voor tulathromycine gepubliceerd, op basis van een schijfdiffusie methode (CLSI document VET08, 4th ed, 2018). Noch 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 ontwikkelen door mutaties in genen die ribosomaal RNA (rRNA) coderen of sommige ribosomale eiwitten; door enzymatische modificatie (methylering) van de 23S rRNA aanhechtingsplaats, waardoor in het algemeen kruisresistentie ontstaat met lincosamiden en groep B streptogramines (MLSB resistentie); door enzymatische inactivatie of door macrolide efflux. MLSB resistentie kan constitutioneel of induceerbaar zijn. Resistentie tussen de pathogenen die respiratoire aandoeningen bij het rund veroorzaken kan chromosomaal of plasmide-gecodeerd zijn en kan overdraagbaar zijn indien geassocieerd 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 in experimentele studies een immuun modulerende en ontstekingsremmende werking. In bovine polymorfonucleaire cellen (PMN's, neutrofielen) bevordert tulathromycine apoptose (geprogrammeerde celdood) en de klaring van apoptotische cellen door macrofagen. Het verlaagt de productie van de pro-inflammatoire mediators leukotriëne B4 en CXCL-8 en induceert de productie van anti-inflammatoire en pro-oplossend lipide lipoxine A4.

Ketoprofen is een stof die behoort tot de groep niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs). Ketoprofen heeft anti-inflammatoire, analgetische en antipyretische eigenschappen. Niet alle aspecten van zijn werkingsmechanisme zijn bekend. Effecten worden gedeeltelijk verkregen door inhibitie van de prostaglandine en leukotriëne synthese door ketoprofen, werkend op respectievelijk cyclo-oxygenase en lipoxygenase. De vorming van bradykinine wordt ook geremd. Ketoprofen remt de trombocytenaggregatie.

Farmacokinetische eigenschappen

Wanneer gelijktijdig subcutaan toegediend in de combinatie formulering, met 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht, was de maximum concentratie ($C_{\max}$) in plasma ongeveer 0,4 $\mu\text{g/ml}$; deze werd ongeveer 3 uur na toedienen ($T_{\max}$) bereikt. Piekoncentraties werden gevolgd door een langzame afname van systemische blootstelling met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 85 uur in plasma.

Bovendien is na subcutane injectie van de tulathromycine-ketoprofen combinatie aangetoond dat de $AUC_{(0-t)}$ van tulathromycine bio-equivalent is aan de $AUC_{(0-t)}$ na subcutane injectie van 100 mg/ml tulathromycine voor runderen. De combinatie had een iets lagere tulathromycine $C_{\max}$ en de absorptiesnelheid was verlaagd in vergelijking met toediening van de stoffen afzonderlijk.

Met betrekking tot ketoprofen, wordt na toediening van het combinatiediergeneesmiddel, met 3 mg ketoprofen/kg lichaamsgewicht, de farmacokinetiek van ketoprofen gedreven door flip-flop-kinetiek. De gemiddelde $C_{\max}$ in plasma was 2 $\mu\text{g/ml}$, welke bereikt werd op gemiddeld 4 uur. De terminale halfwaardetijd van ketoprofen wordt gedomineerd door de trage absorptie en werd geschat op 6,8 uur.

Bovendien was er na subcutane injectie van de tulathromycine-ketoprofen combinatie een vertraging in de absorptie, met een lagere ketoprofen piekconcentratie en een langere eliminatie halfwaardetijd, in vergelijking met de stof alleen.

Ketoprofen in het combinatiediergeneesmiddel is een racemisch mengsel van twee enantiomeren, S(+) en R(-). *In vitro* modellen suggereren dat de S(+) enantiomeer 250 keer potenter is dan de R(-) enantiomeer. Inversie van R-ketoprofen naar S-ketoprofen is als 31% gerapporteerd bij runderen na intraveneuze dosering van R-ketoprofen.

KANALISATIE:

UDD
