

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat :

Werkzaam bestanddeel:

Tulathromycine 100 mg

Hulpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Runderen, varkens en schapen

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Runderen

Behandeling en metaphylaxis van respiratoire aandoening bij runderen (BRD), geassocieerd met *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis* vatbaar voor tulathromycine. De aanwezigheid van de ziekte binnen de groep moet vastgesteld worden voor gebruik van het product.

Behandeling van besmettelijke keratoconjunctivitis bij runderen (IBK) geassocieerd met *Moraxella bovis* vatbaar voor tulathromycine.

Varkens

Behandeling en metaphylaxis van respiratoire aandoening bij varkens (SRD), geassocieerd met *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica* vatbaar voor tulathromycine. De aanwezigheid van de ziekte binnen de groep moet vastgesteld worden voor gebruik van het product. Het diergeneesmiddel behoort enkel te worden gebruikt wanneer verwacht wordt dat de varkens de ziekte binnen de 2-3 dagen zullen ontwikkelen.

Schapen

Behandeling van het beginstadium van besmettelijke pododermatitis (klauwrot), geassocieerd met virulent *Dichelobacter nodosus* dat systematische behandeling vereist.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Kruisresistentie met andere macroliden komt voor. Niet gezamenlijk toedienen met antimicrobiële middelen met een gelijkaardige werkingswijze zoals andere macroliden of lincosamiden.

Schapen:

De effectiviteit van antimicrobiële behandeling van klauwrot kan worden verminderd door andere factoren, zoals natte omgevingsfactoren en ongeschikt landbouwbeheer. Behandeling van klauwrot moet daarom uitgevoerd worden samen met andere beheerstools van de kudde, zoals het voorzien van een droge omgeving.

Behandeling van goedaardig klauwrot met antibiotica wordt niet aanbevolen. Tulathromycine bleek slechts beperkt effectief bij schapen met ernstige klinische tekenen van chronisch klauwrot en moet daarom alleen gebruikt worden in een vroeg stadium van klauwrot.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Gebruik van het diergeneesmiddel moet worden gebaseerd op testen van de vatbaarheid van de bacteriën in isolatie van het dier. Indien dit niet mogelijk is, moet de behandeling worden gebaseerd op plaatselijke (regionaal, boerderijniveau) epidemiologische informatie over vatbaarheid van de doelbacteriën.

Officiële, nationale en regionale antimicrobiële maatregelen moeten gerespecteerd worden bij gebruik van het product.

Wanneer bij gebruik van het product wordt afgeweken van de instructies die worden gegeven in het SPC, kan het voorkomen van bacteriën die resistent zijn aan tulathromycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere macroliden, lincosamiden en groep B streptograminen kan verminderen als gevolg van mogelijke kruisresistentie.

Wanneer een hypersensitieve reactie zich voordoet moet onmiddellijk een aangewezen behandeling toegediend worden.

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 aan de ogen, de ogen onmiddellijk met schoon water spoelen.

Tulathromycine kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid en kan resulteren in rood worden van de huid (erytheem) en/of dermatitis. Bij accidenteel morsen op de huid, onmiddellijk de huid was met zeep en water.

Handen wassen na gebruik.

Raadpleeg in geval van accidentele injectie onmiddellijk een arts en toon de bijsluiter of het label aan de arts.

Wanneer er een vermoeden is van een overgevoelige reactie als geval van accidentele blootstelling (herkenbaar aan bijv. jeuk, ademhalingsmoeilijkheden, netelroos, zwelling in het aangezicht, misselijkheid en braken) moet een aangewezen behandeling toegediend worden. Raadpleeg onmiddellijk een arts en toon de bijsluiter of het label aan de arts.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Onderhuidse toediening van het diergeneesmiddel bij runderen zorgt vaak voor voorbijgaande pijn reacties en plaatselijke zwelling op de plek van toediening die tot 30 dagen kunnen aanhouden. Zulke reacties werden niet waargenomen bij varkens en schapen na intramusculaire toediening.

Pathomorfologische injectiesite reacties (waaronder onomkeerbare veranderingen aan de spijsvertering, oedeem, fibrosis en bloeding) komen zeer vaak voor gedurende ongeveer 30 dagen na de injectie bij runderen en varkens.

Bij schapen komen voorbijgaande tekenen van ongemak (hoofdschudden, wrijven van de injectiesite, terugdeinzen) zeer vaak voor na intramusculaire injectie. Deze tekenen verdwijnen binnen enkele 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

Geen bekend.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Runderen

Subcutaan gebruik.

Een enkele subcutane injectie van 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (equivalent van 1 ml/40 kg lichaamsgewicht). Voor behandeling van runderen van meer dan 300 kg lichaamsgewicht, de dosis verdelen zodat niet meer dan 7,5 ml wordt geïnjecteerd per plek.

Varkens

Intramusculair gebruik.

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

Voor behandeling van varkens van meer dan 80 kg lichaamsgewicht, de dosis verdelen zodat niet meer dan 2 ml wordt geïnjecteerd per plek.

Voor alle respiratoire ziektes, is het aanbevolen om dieren in de vroege stadia van de ziekte te behandelen en de reactie op de behandeling binnen de 48 uur na de injectie te evalueren. Wanneer klinische tekenen van respiratoire ziektes aanhouden of toenemen, of wanneer een terugval wordt waargenomen, moet de behandeling aangepast worden met gebruik van een ander antibioticum, en verdergezet worden tot de klinische tekenen verdwenen zijn.

Schapen

Intramusculair gebruik.

Een enkele intramusculaire injectie van 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (equivalent van 1

ml/40 kg lichaamsgewicht) in de nek.

Het lichaamsgewicht moet zo accuraat mogelijk bepaald worden om correcte dosering te bepalen en overdosering zoveel mogelijk te voorkomen. De sluiting kan 15 maal veilig doorboord worden. Om excessief aansnijden van de sluiting te voorkomen, moet een geschikt apparaat voor meervoudige dosering worden gebruikt.

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

Bij een dosering van drie, vijf of tien keer de aanbevolen dosis werden bij runderen voorbijgaande tekenen bij de injectiesite van ongemak waargenomen waaronder rusteloosheid, hoofdschudden, trappelen en een korte vermindering van de inname van voedsel. Milde myocardiale degeneratie werd vastgesteld bij runderen dat vijf tot zes keer de aanbevolen dosis had gekregen.

Bij jonge varkens met een gewicht van ongeveer 10 kg die drie tot vijf keer de behandelingsdosis kregen, werden voorbijgaande tekenen bij de injectiesite waargenomen, waaronder uitgesproken vocalisatie en rusteloosheid.

Er werd verlamming vastgesteld wanneer de achterpoot als injectiesite werd gebruikt.

Bij lammeren (ongeveer zes weken oud) bij doseringen van drie tot vijf keer de aanbevolen dosis, werd voorbijgaande tekenen van ongemak op de injectiesite waargenomen, waaronder achteruit lopen, hoofdschudden, de injectiesite wrijven, liggen en opstaan en mekkeren.

4.11 Wachttijden

Vlees en slachtafval:

Runderen: 22 dagen.

Varkens: 13 dagen.

Schapen: 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 stoffen voor systemisch gebruik, macroliden. ATCvet code: QJ01FA94.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Tulathromycine is een semisynthetische macrolide antimicrobiële stof, die ontstaat uit een fermentatieproces. Het verschilt van veel andere macroliden vanwege de lange werkingstijd die, gedeeltelijk, het gevolg is van drie aminegroepen; daarom werd het opgenomen in de chemische subklasse van de triamiliden.

Macroliden zijn antibiotica met bacteriostatische eigenschappen en verhinderen de onontbeerlijke proteïne biosynthese door hun selectieve verbinding met bacterieel ribosomaal RNA. Ze doen dit door het stimuleren 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 hyopneumonia*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*, de bacteriële pathogenen die het meest worden geassocieerd met ademhalingsziektes bij respectievelijk runderen en varkens. Toegenomen minimale remmende concentratie (MIC) waarden werden waargenomen in alleenstaande gevallen van *Histophilus somni* en *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

In vitro activiteit tegen *Dichelobacter nodosus* (*vir*), het bacteriële pathogeen dat het meeste wordt geassocieerd met besmettelijk pododermatitis (klauwrot) bij schapen werd vastgesteld.

Tulathromycine bezit ook *in vitro* activiteit tegen *Moraxella bovis*, het bacteriële pathogeen dat het meeste wordt geassocieerd met overdraagbare keratoconjunctivitis (IBK) bij runderen.

Het Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI heeft de klinische breekpunten bepaald 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 als ≤ 16 µg/ml susceptible and ≥ 64 µg/ml resistent. Voor *A. pleuropneumoniae* van respiratoire oorsprong bij varkens is het waarneembare breekpunt bepaald op ≤ 64 µg/ml. CLSI heeft ook de klinische breekpunten voor tulathromycine bepaald op basis van een disk diffusie methode (CLSI document VET08, 4de ed, 2018). Er zijn geen klinische breekpunten beschikbaar voor *H. parasuis*. EUCAST noch CLSI hebben standaardmethodes ontwikkeld voor het testen van antibacteriële stoffen tegen veterinaire mycoplasmasoorten en er werden dus geen uniforme criteria bepaald.

Resistentie tegen macroliden kan ontwikkelen door genmutaties die ribosomaal RNA (rRNA) of sommige ribosomale proteïnen coderen; door enzymatische modificatie (methylering) van de 23S rRNA doelsite, wat meestal een stijging van de kruisresistentie met lincosamiden en groep-B streptograminen veroorzaakt (MLSB resistentie); door enzymatische inactivering; of door macrolide uitstroom. MLSB-resistentie kan constitutief of induceerbaar zijn. Resistentie kan chromosomaal of plasmide gecodeerd zijn en is mogelijk overdraagbaar in geval van associatie met transposons, plasmiden, integratieve en conjugatieve elementen. Bovendien wordt de genomische plasticiteit van *Mycoplasma* vergroot door de horizontale transfer van grote chromosomale fragmenten.

Naast zijn antimicrobiële eigenschappen, demonstreert tulathromycine immuun-modulerende en anti-inflammatoire acties in experimentele studies. In polymorfonucleaire cellen bij zowel runderen als varkens (PMNs; neutrofielen), bevordert tulathromycine apoptose (geprogrammeerde celdood) en het opruimen van apoptotische cellen door macrofagen. Het verlaagt de productie van de pro-inflammatoire mediators leukotriene B4 en CXCL-8 en wekt de productie op van het anti-inflammatoire en pro-oplossend lipide lipoxin A4.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij runderen, werd het farmacokinetisch profiel van tulathromycine bij toediening als één enkele onderhuidse dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht gekenmerkt door snelle uitvoerige absorptie gevolgd door hoge distributie en langzame eliminatie. De maximale concentratie (C_{max}) in plasma was ongeveer 0.5 µg/ml; dit werd ongeveer 30 minuten na toediening bereikt (T_{max}). Tulathromycine concentraties in longhomogenaat waren aanzienlijk hoger dan die in plasma. Er is sterk bewijs van substantiële accumulatie van tulathromycine in neutrofielen en alveolaire macrofagen. Maar de *in vivo* concentratie van tulathromycine bij de infectiesite van de long is niet bekend. Piek concentraties werden gevolgd door een langzame daling van de systemische blootstelling met een duidelijke eliminatie half-life ($t_{1/2}$) van 90 uren in plasma. Plasmaproteïnebinding was laag bij ongeveer 40%. Het distributievolume bij stabiele toestand (V_{ss}), bepaald na intraveneuze toediening 11 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na onderhuidse toediening bij runderen was ongeveer 90%.

Bij varkens was het farmacokinetische profiel van tulathromycine bij toediening als enkele intramusculaire dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht ook gekarakteriseerd door snelle en extensieve absorptie gevolgd door hoge distributie en langzame eliminatie. De maximale concentratie in plasma was ongeveer 0.6 µg/ml; dit werd ongeveer 30 minuten na de toediening bereikt.

Tulathromycine-concentraties in longhomogenaat waren aanzienlijk hoger dan die in plasma. Er is sterk bewijs van substantiële accumulatie van tulathromycine in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De *in vivo*-concentratie van tulathromycine bij de infectiesite van de long is echter niet bekend. Piekconcentraties werden gevolgd door een langzame vermindering in systemische blootstelling met een duidelijk eliminatie half-life ($t_{1/2}$) van ongeveer 91 uur in plasma. Plasma proteïnebinding was laag, bij ongeveer 40%. Het distributievolume in stabiele toestand (V_{ss}), bepaald na intraveneuze toediening 13,2 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij varkens was ongeveer 88%.

Bij schapen heeft het farmacokinetische profiel van tulathromycine, wanneer toegediend als enkele intramusculaire dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, een maximum plasmaconcentratie (C_{max}) van 1,19 µg/ml in ongeveer 15 minuten (T_{max}) na de toediening en had een eliminatie half-life (t_{1/2}) van 69,7 uur.

Plasmaproteïnebinding was ongeveer 60-75%. Na intraveneuze toediening was het distributievolume bij stabiele toestand (V_{ss}) was 31,7 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij schapen was 100%.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monothioglycerol
Propyleenglycol
Citroenzuur
Geconcentreerd zoutzuur
Natriumhydroxide (voor 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: 2 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Type I kleurloze injectieflacon met een chlorobutyl rubberstop en een aluminium verzegeling.

Verpakkingen:

Kartonnen doos die één injectieflacon van 20 ml, 50 ml, 100 ml of 250 ml bevat.

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

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
België

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

BE-V660939

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 19/12/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19/12/2022

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

Op diergeneeskundig voorschrift