

## 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

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
Propyleenglycol	
Citroenzuur	
Zoutzuur, geconcentreerd	
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)	
Water voor injecties	

Heldere kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

### 3. KLINISCHE GEGEVENS

#### 3.1 Doeldiersoorten

Rund, varken en schaap

#### 3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

##### Rund

Voor de behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoening bij runderen (BRD), geassocieerd met *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis* gevoelig voor tulathromycine. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet vastgesteld zijn voor diergeneesmiddel gebruikt wordt.

Voor de behandeling van infectieuze bovine keratoconjunctivitis (IBK) geassocieerd met *Moraxella bovis* gevoelig voor tulathromycine.

##### Varken

Voor de behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij varkens (SRD), geassocieerd met *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica* gevoelig voor tulathromycine. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet vastgesteld zijn voor het diergeneesmiddel gebruikt wordt. Het diergeneesmiddel dient uitsluitend te worden gebruikt wanneer verwacht wordt dat de varkens de ziekte binnen 2-3 dagen zullen ontwikkelen.

### Schaap

Voor de ehandeling van het beginstadium van infectieuze pododermatitis (rotkreupel), geassocieerd met virulente *Dichelobacter nodosus* die een systematische behandeling vereist.

### **3.3 Contra-indicaties**

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

### **3.4 Speciale waarschuwingen**

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

Schaap:

De werkzaamheid van antimicrobiële behandeling van rotkreupel kan worden verminderd door andere factoren, zoals natte omgevingsomstandigheden alsook ongepaste bedrijfsvoering. Behandeling van rotkreupel dient daarom samen met andere aanpassingen in het koppelmanagement te worden uitgevoerd, zoals het voorzien van een droge omgeving.

Behandeling van goedaardige rotkreupel met antibiotica wordt niet wenselijk geacht. Tulathromycine vertoonde een beperkte werkzaamheid bij schapen met ernstige klinische verschijnselen van chronische rotkreupel en dient daarom alleen gebruikt te worden in een vroeg stadium van rotkreupel.

### **3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik**

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

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. 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 streptograminen verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Wanneer zich overgevoeligheidsreactie voordoet moet onmiddellijk een aangewezen behandeling gestart 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 van de ogen, dienen de ogen onmiddellijk met schoon water te worden gespoeld.

Tulathromycine kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid en 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.

Wanneer er een vermoeden is van een overgevoeligheidsreactie na accidentele blootstelling (herkenbaar aan bijv. jeuk, ademhalingsmoeilijkheden, netelroos, zwelling in het gezicht,

misselijkheid en braken) dient direct 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):	Pijn op de injectieplaats <sup>1</sup> Zwelling op de injectieplaats <sup>1</sup> Reacties op de injectieplaats (bijv. congestie, oedeem, fibrose en bloeding) <sup>2</sup>
--	---

<sup>1</sup>voorbijgaand en kan tot 30 dagen aanhouden.

<sup>2</sup>omkeerbaar en aanwezig gedurende ongeveer 30 dagen na de injectie.

Varken:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Reacties op de injectieplaats (bijv. congestie, oedeem, fibrose en bloeding)
--	--

<sup>3</sup>omkeerbaar en aanwezig gedurende ongeveer 30 dagen na de injectie.

Schaap:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Ongemak (bijv. hoofdschudden – gedragsstoornis, krabben op de injectieplaats, angst)
--	--

<sup>4</sup>deze verschijnselen zijn voorbijgaand en lossen binnen enkele minuten op.

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

### 3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

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.

### 3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

### 3.9 Toedieningswegen en dosering

Rund

Subcutaan gebruik.

Een eenmalige subcutane injectie van 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht). Voor behandeling van runderen zwaarder dan 300 kg lichaamsgewicht 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/40 kg lichaamsgewicht) in de nek.

Voor behandeling van varkens zwaarder dan 80 kg lichaamsgewicht 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 de injectie te evalueren.

Wanneer de klinische verschijnselen van de respiratoire aandoening aanhouden of toenemen, 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/40 kg lichaamsgewicht) in de nek.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden. De sluiting kan 15 maal veilig worden aanprikt. Om overmatig aanprikken van de sluiting te voorkomen, moet een geschikt hulpmiddel voor meervoudige dosering worden gebruikt.

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

Bij runderen werden, bij een dosering van drie, vijf of tien keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande verschijnselen 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 varkens met een gewicht van ongeveer 10 kg die drie tot vijf keer de therapeutische dosis kregen, werden voorbijgaande verschijnselen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie van de injectieplaats, zoals overmatige vocalisatie en rusteloosheid. Wanneer de achterpoot werd gebruikt als injectieplaats werd ook kreupelheid waargenomen.

Bij lammeren (ongeveer 6 weken oud) werden, bij een dosering van drie of vijf keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande verschijnselen 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 Wachttijden**

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.

## 4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

### 4.1 ATCvet-code:

QJ01FA94.

### 4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Tulathromycine is een semisynthetische macrolide antimicrobiële stof, die ontstaat uit een fermentatieproces. Het verschilt van veel andere macroliden omdat het een lange werkingsduur heeft, wat gedeeltelijk veroorzaakt wordt door drie aminegroepen; daarom wordt het aangeduid als de chemische subklasse “triamiliden”.

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 worden geassocieerd met respiratoire aandoeningen bij respectievelijk runderen en varkens.

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 meeste wordt geassocieerd met besmettelijk pododermatitis (rotkreupel) bij schapen is aangetoond.

Tulathromycine bezit ook *in vitro*-activiteit tegen *Moraxella bovis*, het bacteriële pathogeen dat het meeste wordt geassocieerd 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  $\leq 16$  µg/ml gevoelig en  $\geq 64$  µg/ml resistent. Voor *A. pleuropneumoniae* van respiratoire oorsprong bij varkens is het gevoelige breekpunt vastgesteld op  $\leq 64$  µg/ml. CLSI heeft ook klinische breekpunten voor tulathromycine gepubliceerd op basis van een schijfdiffusie methode (CLSI document VET08, 4e editie, 2018). Er zijn geen klinische breekpunten beschikbaar voor *H. parasuis*. EUCAST noch CLSI hebben standaardmethodes ontwikkeld voor het testen van antibacteriële middelen tegen veterinaire *Mycoplasma*-soorten en er zijn dus geen interpretatieve criteria bepaald.

Resistentie tegen macroliden kan ontwikkelen door mutaties van genen die ribosomaal RNA (rRNA) of sommige ribosomale eiwitten coderen; door enzymatische modificatie (methylering) van de 23S rRNA doelplaats, waardoor in het algemeen kruisresistentie met lincosamiden en groep-B streptograminen ontstaat (MLSB resistentie); door enzymatische inactivering; of door macrolide efflux. MLSB-resistentie kan constitutioneel of geïnduceerd zijn. Resistentie kan chromosomaal of plasmide-gecodeerd zijn en kan overdraagbaar zijn in geval van associatie met transposons, plasmiden, integratieve en conjugatieve elementen. Bovendien wordt de genomische plasticiteit van *Mycoplasma* vergroot door de horizontale overdracht van grote chromosomale fragmenten.

Naast zijn antimicrobiële eigenschappen, vertoont tulathromycine immuun-modulerende en anti-inflammatoire werking in experimentele studies. In polymorfonucleaire cellen bij zowel runderen als varkens (PMNs; neutrofielen), bevordert tulathromycine apoptose (geprogrammeerde celdood) en de klaring van apoptotische cellen door macrofagen. Het verlaagt de productie van de pro-inflammatoire

mediatoren leukotriene B4 en CXCL-8 en induceert de productie op van anti-inflammatoire en oplopend 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 µg/ml; deze werd ongeveer 30 minuten na toediening bereikt ( $T_{max}$ ). Tulathromycineconcentraties 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 op de infectieplaats van de long is echter niet bekend. Piekconcentraties werden gevolgd door een langzame afname van de systemische blootstelling met een duidelijke eliminatie halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van 90 uren 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 runderen was ongeveer 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 in plasma was ongeveer 0,6 µg/ml; deze 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 op de infectieplaats in de long is echter niet bekend. Piekconcentraties werden gevolgd door een langzame afname in systemische blootstelling met een duidelijk eliminatie halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van ongeveer 91 uur in plasma. De plasma-eiwitbinding was laag, ongeveer 40%. Het distributievolume in steady state ( $V_{ss}$ ), bepaald na intraveneuze toediening, was 13,2 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij varkens was ongeveer 88%.

Het farmacokinetisch profiel van tulathromycine bij schapen, toegediend als enkele intramusculaire dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, bereikt een maximum plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) van 1,19 µg/ml in ongeveer 15 minuten ( $T_{max}$ ) na de toediening en had een eliminatie halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van 69,7 uur. De plasma-eiwitbinding was ongeveer 60-75%. Na intraveneuze toediening was het distributievolume in steady state ( $V_{ss}$ ) was 31,7 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij schapen 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 kleurloze glazen injectieflacon met een chloorbutyl rubberstop en een aluminium felscapsule.

Verpakkingsgrootten:

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.

### **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**

Huvepharma NV

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

BE-V660939

## **8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING**

Datum van eerste vergunningverlening: 19/12/2022

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

04/06/2024

## **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>).