

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

REXXOLIDE 100 mg/ml oplossing voor injectie voor rund, varken en schaap

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

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 tot enigszins gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Rund, varken en schaap.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Rund:

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

Varken:

Behandeling en metafylaxe van respiratoire aandoeningen bij het varken (SRD) die geassocieerd zijn met *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica*, gevoelig voor tulathromycine. 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.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Kruisresistentie met andere macroliden komt voor. 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 verminderd worden door andere factoren, zoals natte omgevingsomstandigheden, alsook ongepaste bedrijfsvoering.

Behandeling van rotkreupel moet daarom samen met andere aanpassingen in het koppelmanagement worden uitgevoerd, bijvoorbeeld het verstrekken van een droge omgeving.

Antibiotische behandeling van goedaardige rotkreupel wordt niet wenselijk geacht. Tulathromycine toonde beperkte werkzaamheid bij schapen met ernstige klinische symptomen of met chronische rotkreupel, en moet daarom alleen worden gegeven in een vroeg stadium van de rotkreupel.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van 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 streptograminen verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Als een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet onmiddellijk een passende behandeling worden toegediend.

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

Tulathromycine is irriterend voor de ogen. In geval van accidenteel contact met de ogen, dienen de ogen onmiddellijk met schoon water te worden gespoeld.

Tulathromycine kan sensibilisatie 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.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Subcutane toediening van het diergeneesmiddel aan runderen veroorzaakt zeer vaak voorbijgaande pijnreacties en lokale zwellingen op de injectieplaats die tot 30 dagen kunnen aanhouden. Dergelijke reacties werden niet gezien bij varkens en schapen na intramusculaire toediening.

Op de injectieplaats zijn bij rund en varken, gedurende ongeveer 30 dagen na de injectie, pathomorfologische reacties (inclusief reversibele veranderingen van congestie, oedeem, fibrose en bloeding) zeer vaak aanwezig.

Bij schapen worden na intramusculaire injectie zeer vaak tijdelijke tekenen gezien van ongemak (kopschudden, wrijven op de injectieplaats, wijkgedrag). Deze symptomen 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 tulathromycine tijdens dracht en lactatie is niet aangetoond. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

4.9 Dosering en toedieningsweg

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 er op één plaats niet meer dan 7,5 ml geïnjecteerd wordt.

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 er op één plaats niet meer dan 2 ml geïnjecteerd wordt.

Voor elke respiratoire aandoening, wordt het 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 blijven bestaan 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 dient te worden 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.

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden. Bij veelvuldig gebruik van de flacon wordt het gebruik van een opzuignaald of multi-dosis spuit aanbevolen om overmatig aanprikken van de stop te voorkomen. De stop kan tot 50 keer veilig worden aangeprikt.

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

Bij runderen werden, bij een dosering van drie, vijf of tien keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande verschijnselen waargenomen die toegeschreven werden aan irritatie van de injectieplaats, zoals: rusteloosheid, schudden met de kop, over de grond schrapen en een kortdurende vermindering van de voedselopname. Een milde myocarddegeneratie is waargenomen bij runderen die vijf tot zes keer de aanbevolen dosis toegediend kregen.

Bij biggen van ongeveer 10 kg die drie of vijf keer de therapeutische dosis kregen, werden voorbijgaande verschijnselen waargenomen die toegeschreven werden aan irritatie van de injectieplaats, zoals overmatige vocalisatie en rusteloosheid. Bij gebruik van de achterpoot 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 toegeschreven werden aan irritatie van de injectieplaats, zoals: achteruit lopen, kopschudden, wrijven van de injectieplaats, liggen en opstaan, blaten.

4.11 Wachttijden

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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibiotica voor systemisch gebruikt, macroliden.

ATCvet-code: QJ01FA94

5.1 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 aminegroepen; 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 die 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 $\mu\text{g/ml}$ gevoelig en ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ resistent. Voor *A. pleuropneumoniae* van respiratoire oorsprong bij varkens is het gevoelige breekpunt vastgesteld op ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. 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 Mycoplasmasoorten 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 het 23S rRNA doel, waardoor in het algemeen kruisresistentie ontstaat met lincosamiden en groep B streptogamines (MLSB resistentie); door enzymatische inactivatie of door macrolide efflux. MLSB 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 studies. 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 de pro-inflammatoire mediators leukotriënen B₄ en CXCL-8 en induceert de productie van anti-inflammatoire en pro-oplossend lipide lipoxine A₄.

5.2 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 langzame eliminatie. De maximum concentratie (C_{max}) in plasma was ongeveer 0,5 µg/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. De *in vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats in de long is echter niet bekend. Na de piekconcentraties volgde een langzame afname in de systemische concentratie met een eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 90 uur in plasma. De plasma-eiwitbinding was laag, ongeveer 40%. Het distributievolume in steady-state (VSS), 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 µg/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. De *in vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats in de long is echter niet bekend. Na de piekconcentraties volgde een langzame afname in systemische concentratie met een eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van circa 91 uur in plasma. De plasma-eiwitbinding was laag, ongeveer 40%. Het distributievolume in steady-state (VSS), 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 µg/ml in ongeveer 15 minuten (T_{max}) na toedienen en had een eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 69,7 uur. De plasma-eiwitbinding was ongeveer 60-75%. Het distributievolume in steady-state (VSS) na intraveneuze toediening was 31,7 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij het schaap was 100%.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monothioglycerol
Propyleenglycol
Citraenzuur
Zoutzuur, verdund
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 flacon: 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 heldere glazen flacon met een fluorpolymeer gecoate chloorbutyl stop afgedekt met 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.

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

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Nederland

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

EU/2/20/263/001-003

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 03/12/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenagentschap (<http://www.ema.europa.eu/>).

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

Niet van toepassing.