

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:

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

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Rund

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de 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.

4.3 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 4.4).
Niet toedienen aan dieren die lijden aan gastro-intestinale laesies, hemorragische diathese, bloeddyscrasie of lever-, nier- of hartaandoeningen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

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

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Dit diergeneesmiddel bevat geen antimicrobieel conserveermiddel.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

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 het potentieel 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. corticosteroiden) 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.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Subcutane toediening veroorzaakt zeer vaak voorbijgaande pijnreacties en lokale zwellingen op de injectieplaats die tot 32 dagen kunnen aanhouden. Pathomorfologische reacties op de injectieplaats (inclusief reversibele veranderingen van congestie, oedeem, fibrose en bloeding) zijn aanwezig gedurende ongeveer 32 dagen na injectie.

Zoals bij alle NSAIDs bestaat, vanwege hun remmende werking op de prostaglandinesynthese, bij bepaalde individuen de mogelijkheid van gastrische of renale intolerantie.

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 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 effecten van klasse NSAIDs en andere prostaglandineremmers op zwangerschap en/of embryofoetale ontwikkeling. De veiligheid van de tulathromycine en ketoprofen combinatie bij de doeldiersoort is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

4.9 Dosering en toedieningsweg

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 behandelen van een groep dieren in één keer 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.

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

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.

4.11 Wachttijden

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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Macroliden, combinaties met andere substanties
ATCvet-code: QJ01FA99

5.1 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. 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* species en er zijn dus geen interpretatieve criteria vastgesteld.

Resistentie tegen macroliden kan zich 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 BRD pathogenen 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-steroïdale 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 trombocytenuitstrooming.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Wanneer gelijktijdig subcutaan toegediend in de combinatie formulering, bij 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht, was de maximum concentratie (C_{max}) in plasma ongeveer 0,4 µg/ml; deze werd ongeveer 3 uur na toedienen (T_{max}) bereikt. Piekenconcentraties 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, bij 3 mg ketoprofen/kg lichaamsgewicht, de farmacokinetiek van ketoprofen gedreven door flip-flop-kinetiek. De gemiddelde C_{max} in plasma was 2 µg/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 meer potent is dan de R(-) enantiomeer. Inversie van R-ketoprofen naar S-ketoprofen is gemeld 31% te zijn bij runderen na intraveneuze dosering van R-ketoprofen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monothioglycerol
Propyleenglycol
Citroenzuur (E-330)
Geconcentreerd zoutzuur (*voor pH correctie*)
Natriumhydroxide (*voor pH correctie*)
Pyrrolidon
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: 56 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Type I amber 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.

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

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V567057

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 15/07/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

15/07/2020

OP DIERGENEESKUNDIG VOORSCHRIFT