

## Draxxin Plus

100 mg/ml + 120 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine

### 1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:

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

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L., Ctra. Camprodón s/n, Finca La Riba, 17813 Vall de Bianya (Girona), SPANIA

### 2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine

Tulatromicină / ketoprofen

### 3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

*Fiecare ml conține:*

**Substanțe active:**

Tulatromicină	100 mg
Ketoprofen	120 mg

Excipienți:

Monotioglicerol	5 mg
-----------------	------

Soluție limpede, incoloră până la galben / verde-galben. Liberă de particule vizibile.

### 4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Tratamentul bolilor respiratorii bovine (BRB) asociate cu pirexie datorată *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis* susceptibile la tulatromicină.

### 5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți. Nu se utilizează simultan cu alte macrolide sau lincosamide.

Nu se administrează animalelor care suferă de leziuni gastrointestinale, diateză hemoragică, discrie sanguină sau afecțiuni hepatice, renale sau cardiace.

### 6. REACȚII ADVERSE

Administrarea subcutanată provoacă foarte frecvent reacții de durere tranzitorii și umflături locale la locul injecției care pot persista până la 32 de zile. Reacțiile patomorfologice ale locului de injecție (incluzând modificări reversibile precum congestiei, edeme, fibroză și hemoragie) sunt prezente pentru aproximativ 32 de zile după injecție.

Frecvent precum toate AINS, datorită acțiunii lor de inhibare a sintezei prostaglandinei, poate exista posibilitatea la anumiți indivizi de intoleranță gastrică sau renală.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1, dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1, dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1, dar mai puțin de 10 animale din 10000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10000 animale tratate, inclusiv raportările izolate).

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect vă rugăm să informați medicul veterinar.

Alternativ, puteți raporta prin intermediul sistemului național de raportare [farmacovigilenta@ansvsa.ro](mailto:farmacovigilenta@ansvsa.ro). Pentru detalii privind sistemul național, vă rugăm să contactați Autoritatea Națională Competentă.

## 7. SPECII ȚINTĂ

Bovine



## 8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE A DĂ IIINSTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

O singură injecție subcutanată de 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală și 3 mg ketoprofen/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală). Pentru tratamentul bovinelor de peste 400 kg greutate corporală, împărțiți doza astfel încât să nu fie injectat mai mult de 10 ml pe un singur loc de injectare.

## 9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Pentru a se asigura o doză corectă, greutatea corporală trebuie determinată cât mai exact posibil pentru a se evita subdozarea.

Pentru orice boală respiratorie, se recomandă tratarea animalelor în stadiile incipiente ale bolii și evaluarea răspunsului la tratament în 48 de ore de la injectare. Dacă semnele clinice ale bolii respiratorii persistă sau cresc sau dacă apare recidiva, tratamentul trebuie schimbat, utilizând un alt antibiotic și continuat până la rezolvarea semnelor clinice.

Dacă există o temperatură corporală persistent ridicată la 24 de ore de la inițierea tratamentului, medicul veterinar responsabil trebuie să evalueze necesitatea unui tratament anti-piretic suplimentar. Când tratați grupuri de animale într-o singură rundă, utilizați un ac de extragere care a fost introdus în dopul flaconului sau o seringă automată pentru a se evita deschiderea/lărgirea excesivă a dopului. Acul de extragere trebuie îndepărtat după tratament.

Dopul poate fi înțepat în condiții de siguranță de până la 20 de ori.

## 10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Came și organe: 50 zile.

Nu este autorizată utilizarea la bovinele producătoare de lapte pentru consum uman.

Nu utilizați la animalele gestante, care sunt destinate să producă lapte pentru consum uman, în termen de 2 luni de la data preconizată a fătării.

## 11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se congela.

A nu se utiliza acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe etichetă după EXP. Data expirării se referă la ultima zi din acea lună.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 56 zile.

## 12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Acest produs nu conține niciun conservant antimicrobian.

Precauții speciale pentru fiecare specie țintă:

Apare rezistență încrucișată cu alte macrolide. Nu se va administra simultan cu antimicrobiene cu un mod de acțiune similar, cum ar fi alte macrolide sau lincosamide.

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe identificarea și testarea susceptibilității agentului patogen țintă. Dacă acest lucru nu este posibil, terapia ar trebui să se bazeze pe informații epidemiologice și pe cunoașterea susceptibilității bacteriilor țintă la nivelul fermei sau la nivel local / regional.

Utilizarea produsului ar trebui să fie în conformitate cu politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale. Utilizarea produsului cu abatere de la instrucțiunile date în prospect poate crește prevalența bacteriilor rezistente la tularomicină și poate scădea eficiența tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptogramine din grupul B, datorită potențialului de rezistență încrucișată (rezistență MLSB).

Deoarece multe AINS posedă potențialul de a induce ulceratii gastrointestinale, în special la bovine în vârstă și la viței tineri, utilizarea concomitentă a produsului cu alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau medicamente antiinflamatoare steroidiene (de exemplu, corticosteroizi) trebuie evitat în primele 24 de ore de tratament. Ulterior, tratamentul concomitent cu AINS și antiinflamatoarele steroidiene trebuie monitorizat îndeaproape. Utilizarea produsului (care conține ketoprofen) la animale în vârstă sau animale cu vârsta mai mică de 6 săptămâni ar trebui să se bazeze pe o evaluare beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Evitați utilizarea la animalele deshidratate, hipovolemice sau hipotensive care necesită rehidratare parenterală, deoarece poate exista un risc potențial de toxicitate renală.

Injecțiile intra-arteriale și intra-venoase trebuie evitate.

Precauții speciale care vor fi luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Acest produs medicinal veterinar poate provoca hipersensibilitate (alergie). Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la tularomicină, ketoprofen sau la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) ar trebui să evite contactul cu produsul medicinal veterinar. În caz de vărsare accidentală pe piele, spălați imediat pielea cu apă și săpun.

Acest produs medicinal veterinar poate determina efecte adverse după expunerea pielii și auto-injecție. Aveți grijă să evitați contactul cu pielea și auto-injecția accidentală. În caz de autoinjecție accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

AINS, cum ar fi ketoprofenul, pot afecta fertilitatea și pot fi dăunătoare pentru copilul nenăscut. Femeile însărcinate, femeile care intenționează să conceapă și bărbații care intenționează să aibă copii trebuie să fie extrem de atenți în timpul manipulării acestui produs medicinal veterinar. Acest produs medicinal veterinar este iritant pentru ochi. Evitați contactul cu ochii. În caz de expunere accidentală a ochilor, spălați ochii imediat cu apă curată. Dacă iritarea persistă, solicitați sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului.

Spălați-va mâinile după utilizare.

Gestație și lactație:

Studiile de laborator cu tularomicină la șobolani și iepuri nu au produs nicio dovadă de efecte teratogene, fetotoxice sau materno-toxice. Studiile efectuate cu ketoprofen la speciile de laborator (șobolani, șoareci și iepuri) nu au produs nicio dovadă de efecte teratogene, dar au fost observate efecte asupra fertilității, toxicității materne și a embriotoxicității. Sunt cunoscute efectele adverse ale clasei AINS și ale altor inhibitori ai prostaglandinei asupra sarcinii și/sau dezvoltării embriofetale. Siguranța combinației de tularomicină și ketoprofen la speciile țintă nu a fost stabilită în timpul gestației și lactației. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Interacțiuni cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

Nu utilizați concomitent cu alte diuretice, produse medicinale veterinare nefrotoxice sau anticoagulante.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidot):

La doze de 3 și 5 ori doza recomandată semne tranzitorii de durere la locul injectării și / sau umflături, care, în unele cazuri, au durat până în ziua 32. În plus, semne tranzitorii atribuite disconfortului la nivelul locului de injectare (durere) au fost observate și au inclus agitație, mișcarea capului, lovirea pământului cu copita și o scurtă scădere a aportului de furaje. Au fost observate eroziuni microscopice ale mucoasei pilorului și abomasului la doze de 3 și 5 ori mai mari decât doza recomandată. Administrarea repetată poate duce la toxicitate gastrică. S-a observat o ușoară degenerare miocardică la bovine care au primit de 5 până la de 6 ori mai mult decât doza recomandată.

Incompatibilități:

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

### **13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ**

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

Solicitați medicului veterinar sau farmacistului informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

### **14. ALTE INFORMAȚII**

Proprietăți farmacodinamice

Tularomicina este un agent antimicrobian, o macrolidă semisintetică, obținută printr-un proces de fermentație. Se diferențiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acțiune care este determinată de cele trei grupări amino; din acest motiv a fost desemnată ca aparținând unei subclase chimice denumită triamilide.

Macrolidele sunt antibiotice cu activitate bacteriostatică și inhibă biosinteza proteinelor esențiale prin caracteristica lor esențială de a se lega la ARN-ul ribozomal bacterian. Ele acționează prin stimularea disocierii peptidil-tARN de la nivelul ribozomului în cursul procesului de translație.

Tulatromicina este activă *in vitro* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis* cei mai frecvenți agenți patogeni de origine bacteriană asociați, în general, cu afecțiunile respiratorii la bovine. Valori crescute ale concentrației minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Histophilus somni*.

Institutul de Standarde Clinice și de Laborator CLSI a stabilit valorile critice clinice CMI pentru tulatromicina împotriva *M. haemolytica*, *P. multocida* și *H. somni* de origine respiratorie bovină, ca  $\leq 16$   $\mu\text{g/ml}$  sensibile și  $\geq 64$   $\mu\text{g/ml}$  rezistente. CLSI a publicat, de asemenea, valorile critice clinice de tulatromicină bazate pe o metodă de difuzie a discului (document CLSI VET08, a 4 a ed. 2018), Nici EUCAST, nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea agenților antibacterieni împotriva speciilor de *Mycoplasma* veterinare și astfel nu au fost stabilite criterii interpretative.

Rezistența la macrolide poate să apară prin mutații ale genelor care codează ARN-ul ribozomal (ARNr) sau unele proteine ribozomale; prin modificarea enzimatică (metilare) a segmentului țintă 23S a ARNr ribozomal apare o rezistență încrucișată cu lincosamidele și cu grupul B a streptograminelor (rezistență MLSB); prin inactivare enzimatică; sau prin eflux macrolidic. Rezistența MLSB poate fi constitutivă sau inductibilă. Rezistența dintre agenții patogeni BRB poate fi cromozomală sau codificată de plasmide și poate fi transferabilă dacă este asociată cu transpozoni, plasmide, elemente integrative și conjugative. În plus, plasticitatea genomică a *Mycoplasma* este îmbunătățită prin transfer orizontal al fragmentelor cromozomiale mari.

În plus față de proprietățile sale antimicrobiene, tulatromicina demonstrează acțiuni de modulare imunitară și antiinflamatoare în studii experimentale. În celulele polimorfonucleare bovine (PMN; neutrofile), tulatromicina promovează apoptoza (moartea programată celulelor) și eliminarea celulelor apoptotice de către macrofage. Aceasta scade producția de leucotriene B4 și CXCL-8 mediatoare pro-inflamatorii și induce producția de lipoxină lipidică anti-inflamatorie și pentru vindecare A4.

Ketoprofenul este o substanță aparținând grupului antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS). Ketoprofenul are proprietăți antiinflamatorii, analgezice și antipiretice. Nu toate aspectele mecanismului său de acțiune sunt cunoscute. Efectele sunt obținute parțial prin inhibarea sintezei prostaglandinei și leucotrienei de ketoprofen, acționând asupra ciclooxigenazei și respectiv a lipoxigenazei. Formarea bradichininei este de asemenea inhibată. Ketoprofenul inhibă agregarea trombocitelor.

#### Particularități farmacocinetice

Atunci când se administrează subcutanat în formularea combinată, la 2,5 mg tulatromicină / kg greutate corporală, concentrația maximă (Cmax) în plasmă a fost de aproximativ 0,4  $\mu\text{g/ml}$ , aceasta s-a obținut la aproximativ 3 ore după administrare (Tmax). Concentrațiile maxime au fost urmate de o scădere lentă a expunerii sistemice cu un timp de înjumătățire aparent de eliminare ( $t_{1/2}$ ) de 85 ore în plasmă.

Mai mult, după injectarea subcutanată a combinației de tulatromicină-ketoprofen, s-a dovedit că AUC0-t de tulatromicină este bioechivalentă cu AUC0-t după injecția subcutanată de tulatromicină 100 mg/ml la bovine. Combinația a avut un Cmax de tulatromicină ușor mai scăzut și rata de absorbție a fost scăzută în comparație cu administrarea separată a compuşilor.

În ceea ce privește ketoprofenul, după administrarea produsului combinat, la 3 mg ketoprofen/kg greutate corporală, farmacocinetica ketoprofenului este determinată de cinetica flip-flop. Media Cmax în plasmă a fost de 2  $\mu\text{g/ml}$ , ceea ce a fost obținută în medie la 4 ore. Timpul de înjumătățire terminal al ketoprofenului este dominat de absorbția lentă și a fost estimat la 6,8 ore.

Mai mult, după injecția subcutanată a combinației de tulatromicină-ketoprofen, a existat o întârziere în absorbție, cu o concentrație de vârf a ketoprofenului mai scăzută și o eliminare mai îndelungată, în comparație cu compusul singur.

Ketoprofenul din produsul combinat este un amestec racemic format din doi enantiomeri, S(+) și R(-). Modelele *in vitro* sugerează că enantiomerul S(+) este de 250 de ori mai puternic decât enantiomerul R(-). S-a raportat la bovine o inversare a R-ketoprofenului în S-ketoprofen și a fost de 31% după administrarea intravenoasă a R-ketoprofenului.

#### Dimensiuni de ambalaj:

- Cutie de carton care conține 1 flacon de 50 ml
- Cutie de carton care conține 1 flacon de 100 ml
- Cutie de carton care conține 1 flacon de 250 ml.

Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.