

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

Draxxin Plus
otopina za injekciju
KLASA: UP/I-322-05/23-01/46
URBROJ: 525-09/584-23-3
ES/V/0352/001/A/006/G

Ministarstvo poljoprivrede

siječanj 2023.

ODOBRENO

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Draxxin Plus, 100 mg/mL + 120 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda (AT, BE, BG, CY, CZ, DE, EE, EL, ES, HR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, NL, PL, PT, RO, SI, SK, UK(NI))

Draxxin KP, 100 mg/mL + 120 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda (FR)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sadržava:

Djelatne tvari:

tulatromicin 100 mg
ketoprofen 120 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka	Kvantitativni sastav ako su te informacije bitne za pravilnu primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda
monotioglicerol	5 mg
propilenglikol	
citratna kiselina (E-330)	
kloridna kiselina, koncentrirana (za prilagodbu pH vrijednosti)	
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)	
pirolidon	
voda za injekcije	

Bistra, bezbojna do žuta/zeleno-žuta otopina koja ne sadržava vidljive čestice.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Govedo.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Liječenje respiratorne bolesti goveda uzrokovane s *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis* osjetljivim na tulatromicin i povezane s vrućicom.

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar.

Ne primjenjivati istovremeno s linkozamidnim ili drugim makrolidnim antibioticima (vidjeti odjeljak 3.4).

Ne primjenjivati životinjama s lezijama želučano-crijevnog sustava, hemoragijskom dijatezom, poremećajem krvne slike, kao ni životinjama s bolestima jetre, bubrega ili srca.

3.4 Posebna upozorenja

Križna rezistencija se javlja na tulatromicin i druge makrolidne antibiotike. VMP se ne smije primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja, kao što su linkozamidni ili drugi makrolidni antibiotici.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) ne sadržava konzervans.

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjenu VMP-a treba temeljiti na identifikaciji i rezultatima ispitivanja osjetljivosti ciljnih patogena. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na epizootičkim podacima i saznanjima o osjetljivosti ciljnih patogena na razini farme ili okolnog područja/regije.

Prilikom primjene VMP-a treba uzeti u obzir nacionalne i lokalne propise o primjeni antimikrobnih tvari.

Ako primjena VMP-a nije u skladu s uputama navedenim u sažetku opisa svojstava, može se povećati učestalost bakterija rezistentnih na tulatromicin i može se smanjiti djelotvornost liječenja s linkozamidnim i drugim makrolidnim antibioticima te sa streptograminima iz skupine B, zbog moguće pojave križne rezistencije (rezistencija na makrolide, linkozamide i streptogramine iz skupine B, MLSB).

Budući da mnogi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL) mogu izazvati čireve u želučano-crijevnom sustavu, posebice u starih goveda i mlade teladi, tijekom prva 24 sata nakon početka liječenja s ovim VMP-om treba izbjegavati istovremenu primjenu drugih protuupalnih lijekova (npr. NSPUL) ili steroidnih protuupalnih lijekova (npr. kortikosteroida).

Treba izbjegavati primjenu VMP-a dehidriranim i hipovolemičnim životinjama, kao i životinjama sa sniženim krvnim tlakom kojima je potrebna parenteralna rehidracija, zbog mogućeg rizika od intoksikacije uzrokovane smanjenom funkcijom bubrega.

Treba izbjegavati injekciju VMP-a u arteriju i venu.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

- Ovaj VMP može uzrokovati reakcije preosjetljivosti (alergiju). Osobe preosjetljive na tulatromicin, ketoprofen ili NSPUL trebaju izbjegavati kontakt s ovim VMP-om. U slučaju da se VMP nehotice prolije po koži, izložene dijelove treba odmah oprati vodom i sapunom.
- Ovaj VMP može uzrokovati štetne učinke nakon kontakta s kožom ili nehotičnog samoinjiciranja. Treba paziti da se izbjegne nehotično samoinjiciranje. U slučaju da se VMP nehotice samoinjicira, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.
- NSPUL, uključujući i ketoprofen, mogu štetno utjecati na plodnost i plod. Stoga trudnice te žene i muškarci reproduktivne dobi trebaju vrlo oprezno raditi s ovim VMP-om.
- Ovaj VMP uzrokuje nadražaj očiju. Treba izbjegavati kontakt VMP-a s očima. U slučaju nehotičnog kontakta VMP-a s očima, odmah ih treba oprati s čistom vodom. Ako nadražaj potraje, potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u.
- Nakon primjene VMP-a treba oprati ruke.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

3.6 Štetni događaji

Govedo:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	bol na mjestu injekcije ¹ oteklina na mjestu injekcije ^{1,2} reakcija na mjestu injekcije ² edem na mjestu injekcije ² fibroza na mjestu injekcije ² krvarenje na mjestu injekcije ²
Vrlo rijetko (< 1 životinja / 10 000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve):	poremećaj probavnog sustava poremećaj rada bubrega reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija, otežano disanje, kolaps) ³

¹ Mogu potrajati do 32 dana nakon primjene.

² Patomorfološke promjene na mjestu injekcije prisutne su tijekom približno 32 dana nakon primjene.

³ U slučaju pojave alergijske ili anafilaktičke reakcije, odmah treba započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti VMP-a. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinara, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći pri kraju upute o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Graviditet i laktacija:

Laboratorijskim pokusima na štakorima i kunićima nisu dokazani teratogeni, fetotoksični niti maternotoksični učinci tulatromicina. Pokusima na laboratorijskim vrstama (štakorima, miševima i kunićima) također nije dokazan teratogeni učinak ketoprofena, ali su utvrđeni štetni učinci ketoprofena na plodnost te maternotoksični i embriotoksični učinci. Poznati su štetni učinci NSPUL i drugih inhibitora prostaglandina na graviditet i/ili embriofetalni razvoj. Nije ispitana neškodljivost kombinacije tulatromicina i ketoprofena u ciljne vrste tijekom graviditeta i laktacije. Primijeniti tek nakon što odgovorni veterinar procijeni omjer koristi i rizika.

3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Ne primjenjivati istovremeno s drugim diureticima, nefrotoksičnim VMP-ima ili s antikoagulantima.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Primjena pod kožu.

Jednokratnu dozu 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine i 3 mg ketoprofena/kg tjelesne težine (odgovara 1 mL VMP-a/40 kg tjelesne težine) treba primijeniti injekcijom pod kožu. Za liječenje goveda tjelesne težine veće od 500 kg propisanu dozu treba razdijeliti tako da se na jedno mjesto primijeni najviše 10 mL VMP-a.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, i izbjeglo subdoziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu.

U svim slučajevima respiratornih bolesti preporučuje se liječenje životinja u ranoj fazi bolesti i procjena kliničkog odgovora unutar 48 sati nakon početka liječenja. Ako simptomi respiratorne bolesti potraju ili se pojačaju, ili ako se ponovno pojave, način liječenja treba promijeniti primjenom drugog antibiotika i liječenje treba nastaviti prema uputi do nestanka simptoma.

Ako je neprekidna vrućica još uvijek prisutna 24 sata nakon početka liječenja, veterinar treba provjeriti potrebu za dodatnom primjenom antipiretičkog VMP-a.

Čep se može probosti iglom najviše 20 puta. U slučaju istovremenog liječenja skupine životinja treba koristiti jednu iglu zabodenu u čep, za punjenje štrcaljki, ili automatske štrcaljke, kako bi se izbjeglo prekomjerno probadanje čepa. Nakon završetka liječenja iglu treba izvaditi iz čepa.

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

Nakon primjene trostruke i peterostruke propisane doze primijećena je prolazna bol i/ili oteklina na mjestu injekcije, što je u nekim slučajevima potrajalo do 32 dana. Također su primijećene i prolazne reakcije povezane s nelagodom (boli) na mjestu injekcije, a uključuju nemir, tresenje glavom, grebanje papkom po tlu i kratkotrajni smanjeni unos hrane. Nakon primjene trostruke i peterostruke propisane doze primijećene su i mikroskopske erozije na sluznici pilorusa sirišta. Nakon primjene peterostruke i šesterostruke propisane doze govedima utvrđena je blaga degeneracija miokarda.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Meso i iznutrice: 50 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.

Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog porođaja.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvetkôd: QJ01FA99

4.2 Farmakodinamika

Tulatromicin je polusintetski makrolidni antibiotik koji potječe od proizvoda dobivenog fermentacijom. U odnosu na mnoge druge makrolide, tulatromicin ima dugotrajno djelovanje koje je djelomično posljedica tri aminoskupine u njegovoj strukturi. Stoga je kemijski klasificiran u podskupinu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici i sprječavaju sintezu važnih proteina bakterija zbog selektivnog vezanja na ribosomsku RNK. Djeluju tako što potiču odvajanje peptidil-t-RNK od ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin *in vitro* djeluje protiv *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, odnosno patogena koje su najčešće povezane s respiratornom bolesti goveda. Povećane vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene su za neke izolate *Histophilus somni*.

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) odredio je granične vrijednosti MIK tulatromicina za izolate *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni* podrijetlom iz dišnog sustava goveda u kliničkim slučajevima infekcije. MIK za osjetljive izolate je $\leq 16 \mu\text{g/mL}$, a za rezistentne $\geq 64 \mu\text{g/mL}$. CLSI je granične vrijednosti MIK odredio na temelju disk-difuzijske metode (dokument VET08 CLSI-a, 4. izdanje, 2018.). Ni Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antimikrobnih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti MIK.

Rezistencija na makrolidne antibiotike može se razviti: zbog mutacija gena koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine, zbog enzimske promjene (metilacije) ciljnog mjesta 23S rRNK, što obično uzrokuje križnu rezistenciju i na linkozamidne antibiotike i streptogramine iz skupine B (rezistencija na MLSB), zatim zbog inaktivacije enzima ili zbog istiskivanja makrolidnih antibiotika iz stanice (efluks pumpa). Rezistencija na MLSB može biti urođena ili stečena. Mehanizmi rezistencije uzročnika respiratorne bolesti goveda mogu biti kodirani na kromosomu ili plazmidu te se mogu prenijeti ako su geni koji ih kodiraju povezani s transpozonomima i plazmidima, odnosno s integracijskim i konjugacijskim elementima. Genskoj promjenjivosti mikoplazmi također pridonosi horizontalni prijenos velikih kromosomskih fragmenata.

Eksperimentalna ispitivanja su osim antimikrobnog djelovanja, pokazala i imunomodulacijsko te protuupalno djelovanje tulatromicina. U polimorfonuklearnim stanicama (neutrofilima) goveda tulatromicin pospješuje apoptozu (programiranu smrt stanice) i uklanjanje apoptotičnih stanica pomoću makrofaga. Tulatromicin također smanjuje tvorbu proupalnih medijatora, odnosno leukotriena B4 i CXCL-8 te potiče tvorbu protuupalnog lipida koji pospješuje smanjenje upale, odnosno lipoksina A4.

Ketoprofen pripada skupini NSPUL. Ketoprofen ima protuupalno, analgetsko i antipiretičko djelovanje. Mehanizmi njegovog djelovanja nisu potpuno poznati. Učinci ketoprofena se djelomično postižu sprječavanjem sinteze prostaglandina i leukotriena, zbog djelovanja na ciklooksigenazu i lipoksigenazu. Ketoprofen također sprječava tvorbu bradikinina i nakupljanje trombocita.

4.3 Farmakokinetika

Nakon potkožne primjene tulatromicina u kombiniranoj formulaciji i dozi 2,5 mg/kg tjelesne težine, najveća koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,4 µg/mL i postignuta je unutar približno 3 sata (T_{max}). Nakon što su postignute najveće vrijednosti, koncentracija u plazmi sporo se smanjivala i prividno poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) u plazmi bilo je 85 sati.

K tome, nakon potkožne injekcije kombinacije tulatromicina i ketoprofena, površina ispod krivulje odnosa koncentracije i vremena ($AUC_{(0-t)}$) tulatromicina bila je jednaka kao i nakon potkožne injekcije otopine za goveda koja sadržava samo tulatromicin u istoj koncentraciji (100 mg/mL). Nakon primjene kombinirane formulacije vrijednost C_{max} tulatromicina bila je nešto manja, a razina apsorpcije manja, nego nakon zasebne primjene obje tvari.

Nakon primjene ketoprofena u kombiniranoj formulaciji i dozi 3 mg/kg tjelesne težine, njegova farmakokinetika je bila posljedica „flip-flop“ kinetike (puno sporija apsorpcija od eliminacije). Srednja vrijednost C_{max} u plazmi bila je 2 µg/mL, a postignuta je nakon prosječno 4 sata. Na terminalni poluživot ketoprofena najviše utječe spora apsorpcija, a procijenjen je na 6,8 sati.

Osim toga, nakon potkožne injekcije kombinacije tulatromicina i ketoprofena, apsorpcija ketoprofena bila je kasnija, najveća koncentracija manja, a poluvrijeme eliminacije kraće, nego nakon samostalne primjene ketoprofena.

Ketoprofen je u kombiniranoj formulaciji racemična smjesa dva enantiomera, odnosno S(+) i R(-). *In vitro* ispitivanja ukazuju da je učinak enantiomera S(+) 250 puta jači od učinka enantiomera R(-). U goveda je utvrđeno da nakon primjene R-ketoprofena u venu, 31% R-ketoprofena prelazi u S-ketoprofen.

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj VMP se ne smije miješati s drugim VMP-ima.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti VMP-a kad je zapakiran za prodaju: 2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 56 dana.

5.3 Posebne mjere čuvanja

Ne zamrzavati.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Žuta staklena bočica (staklo tipa I), zatvorena s klorbutil-gumenim čepom obloženim fluoropolimerom i zapečaćena s aluminijskom kapicom.

Veličine pakiranja:

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu s 50 mL

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu sa 100 mL

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu s 250 mL

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene VMP-e ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični VMP.

VMP-i se ne smiju odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Zoetis B.V., Podružnica Zagreb za promidžbu

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/20-01/473

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. srpnja 2020. godine

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

25. siječnja 2023. godine

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

VMP se izdaje na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom VMP-u dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).