

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła (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 solution for injection for cattle (FR)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 100 mg
Ketoprofen 120 mg

Substancja pomocnicza:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego.
Monotioglicerol	5 mg
Glikol propylenowy	
Kwas cytrynowy (E-330)	
Kwas solny stężony (<i>do ustalenia pH</i>)	
Sodu wodorotlenek (<i>do ustalenia pH</i>)	
Pirolidon	
Woda do wstrzykiwań	

Klarowny roztwór, bezbarwny do żółtego/zielonożółtego. Bez widocznych cząstek.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Leczenie chorób układu oddechowego u bydła (BRD) połączonych z gorączką, związanych z zakażeniem *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, wrażliwymi na tulatromycynę.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować jednocześnie z innymi makrolidami lub linkozamidami (patrz punkt 3.4).

Nie podawać zwierzętom cierpiącym na zaburzenia żołądkowo-jelitowe, skazę krwotoczną, dyskrację krwi lub choroby wątroby, nerek lub serca.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Występuje oporność krzyżowa z innymi makrolidami. Nie stosować jednocześnie z produktami przeciwdrobnoustrojowymi o podobnym mechanizmie działania, takimi jak inne makrolidy lub linkozamidy.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Ten weterynaryjny produkt leczniczy nie zawiera żadnych przeciwdrobnoustrojowych środków konserwujących.

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Użycie weterynaryjnego produktu leczniczego powinno opierać się na identyfikacji i badaniu wrażliwości docelowego patogenu (-ów). Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na informacjach epidemiologicznych i wiedzy o wrażliwości bakterii docelowych na poziomie gospodarstwa lub na poziomie lokalnym/regionalnym.

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego powinno być zgodne z oficjalnymi narodowymi i regionalnymi wytycznymi przeciwdrobnoustrojowymi.

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego niezgodnie z instrukcjami podanymi w ChPLW może zwiększać prevalencję oporności bakterii na tulatromycynę i może obniżać skuteczność leczenia innymi makrolidami, linkozamidami i streptograminami grupy B w związku z możliwością oporności krzyżowej (oporność MLS_B).

Ponieważ wiele niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) wykazuje potencjał do wywoływania owrzodzeń żołądkowo-jelitowych, szczególnie u starszego bydła i młodych cieląt, powinno się unikać jednoczesnego użycia weterynaryjnego produktu leczniczego z innymi lekami przeciwzapalnymi (NPLZ) lub steroidowymi lekami przeciwzapalnymi (np. kortykosteroidami) w ciągu pierwszych 24 godzin leczenia. Potem jednoczesne leczenie NLPZ oraz steroidowymi lekami przeciwzapalnymi powinno być ściśle monitorowane. Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego (zawierającego ketoprofen) u starszych zwierząt lub u zwierząt w wieku poniżej 6 tygodni powinno opierać się na ocenie bilansu korzyści/ryzyka dokonanej przez lekarza weterynarii.

Unikać stosowania u zwierząt odwodnionych, hipowolemicznych lub z hipotensją, które wymagają parenteralnego nawodnienia, ponieważ może wystąpić potencjalne ryzyko toksyczności dla nerek.

Należy unikać iniekcji dotętniczej i dożylniej.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

- Weterynaryjny produkt leczniczy może powodować nadwrażliwość (alergie). Osoby o znanej nadwrażliwości na tulatromycynę, ketoprofen lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym. Po przypadkowym rozlaniu na skórę, należy natychmiast umyć skórę wodą i mydłem.
- Weterynaryjny produkt leczniczy może powodować zdarzenia niepożądane po kontakcie ze skórą i samoiniekcji. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć kontaktu ze skórą i przypadkowej samoiniekcji. Po przypadkowej samoiniekcji, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.
- NLPZ, takie jak ketoprofen, mogą wpływać na płodność oraz być szkodliwe dla nienarodzonego dziecka. Kobiety ciężarne i planujące zajście w ciążę oraz mężczyźni planujący dziecko, powinni obchodzić się z tym weterynaryjnym produktem leczniczym z dużą ostrożnością.
- Weterynaryjny produkt leczniczy jest drażniący dla oczu. Unikać kontaktu z oczami. W razie przypadkowego kontaktu z okiem, należy natychmiast przemyć oczy czystą wodą. Jeśli

podrażnienie utrzymuje się, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną.

- Po zastosowaniu umyć ręce.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	reakcje bólowe w miejscu iniekcji ¹ opuchlizna w miejscu iniekcji ^{1,2} odczyn w miejscu iniekcji ² obrzęk w miejscu iniekcji ² zwłóknienie w miejscu iniekcji ² krwawienie w miejscu iniekcji ²
Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):	zaburzenia przewodu pokarmowego zaburzenia czynności nerek reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, duszność, zapaść) ³

¹Może utrzymywać się do 32 dni po iniekcji.

²Zmiany patomorfologiczne w miejscu iniekcji utrzymują się przez około 32 dni po iniekcji.

³W przypadku wystąpienia takiej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w punkcie 16 ulotki informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne z użyciem tulatromycyny u szczurów i królików nie dostarczyły żadnych dowodów działania teratogennego bądź toksycznego dla płodu i matki. Badania z użyciem ketoprofenu u gatunków laboratoryjnych (szczurów, myszy i królików) nie dostarczyły żadnych dowodów działania teratogennego, ale zaobserwowano wpływ na płodność, toksyczny na matkę i embriotoksyczność. Znane są objawy niepożądane grupy NLPZ i innych inhibitorów prostaglandyny na ciążę i/lub rozwój zarodkowo-płodowy. Bezpieczeństwo połączenia tulatromycyny i ketoprofenu u gatunków docelowych stosowanych w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stosować jednocześnie z innymi diuretykami, nefrotoksycznymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi lub antykoagulantami.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie podskórne.

Pojedyncze wstrzyknięcie podskórne w dawce 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała i 3 mg ketoprofenu/kg masy ciała (co odpowiada 1 ml/40 kg masy ciała). W leczeniu bydła o masie ciała przekraczającej 400 kg, podawaną dawkę należy podzielić tak, aby nie wstrzykiwać w jedno miejsce więcej niż 10 ml produktu.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy z możliwie największą dokładnością ocenić masę ciała zwierzęcia, aby uniknąć podania zbyt niskiej dawki.

Dla każdej choroby układu oddechowego, zalecane jest leczenie zwierząt we wczesnych stadiach choroby i ocena odpowiedzi na leczenie w ciągu 48 godzin po iniekcji. Jeśli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się lub narastają bądź dojdzie do nawrotu choroby, leczenie powinno być zmienione z użyciem innych antybiotyków i kontynuowane do czasu ustąpienia objawów klinicznych.

Jeśli podwyższona temperatura ciała utrzymuje się 24 godziny po rozpoczęciu leczenia, odpowiedzialny lekarz weterynarii powinien ponownie ocenić konieczność dalszego leczenia przeciwegorączkowego.

Korek może być bezpiecznie nakłuty do 20 razy. W przypadku jednoczesnego leczenia grupy zwierząt, do pobierania produktu należy używać igły do aspiracji, umieszczonej w korku fiolki lub automatu do wstrzykiwań. Ma to na celu uniknięcie nadmiernego uszkodzenia korka. Igła do aspiracji powinna być usunięta po leczeniu.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

Przy podaniu dawki trzykrotnie i pięciokrotnie przekraczającej dawkę zalecaną pojawiły się przejściowe objawy bólu w miejscu iniekcji i/lub obrzęk, utrzymujące się w niektórych przypadkach do 32 dni. Dodatkowo obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort (ból) w miejscu iniekcji: niepokój, potrząsanie głową, grzebanie w ziemi oraz krótkotrwałe, zmniejszenie pobierania pokarmu. Przy dawce trzy- i pięciokrotnie przekraczającej zalecaną obserwowano mikroskopijne uszkodzenia błony śluzowej odźwiernika trawieńca. Kilukrotne podanie może powodować toksyczność żołądkową. U bydła otrzymującego dawkę pięcio- do sześciokrotnie wyższą niż zalecana, obserwowano łagodne zwyrodnienie mięśnia sercowego.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Tkanki jadalne: 50 dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować u samic ciężarnych produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi na 2 miesiące przed spodziewanym porodem.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QJ01FA99.

4.2 Dane farmakodynamiczne

Tulatromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, który otrzymywany jest z produktu fermentacji. Różni się od wielu innych makrolidów wydłużonym czasem działania, co jest częściowo spowodowane obecnością trzech grup aminowych, dzięki którym została ona zaliczona do chemicznej podklasy trójamilidów (ang. triamilide).

Makrolidy są antybiotykami działającymi bakteriostatycznie i hamują biosyntezę istotnych białek poprzez selektywne wiązanie się z rybosomalnym RNA bakterii. Działają poprzez stymulację odłączania peptydylo-tRNA od rybosomów podczas procesu translokacji.

Tulatromycyna wykazuje *in vitro* aktywność przeciw *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, patogenom bakteryjnym będącym najczęstszą przyczyną schorzeń układu oddechowego u bydła. W przypadku niektórych izolatów *Histophilus somni* stwierdzono zwiększone wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC).

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI) ustalił wartości graniczne MIC dla tulatromycyny przeciw *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni* pochodzącym z układu oddechowego bydła jako $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ wrażliwe i $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ oporne. CLSI opublikował również wartości graniczne dla tulatromycyny na podstawie metody dyfuzyjno-krażkowej (dokument CLSI VET08, edycja IV, 2018). Ani EUCAST ani CLSI nie opracowało standardowych metod badania środków przeciwbakteryjnych przeciw weterynaryjnym gatunkom *Mycoplasma* i dlatego nie ustalono kryteriów interpretacji.

Oporność na makrolidy może rozwijać się w wyniku mutacji genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA) lub niektóre białka rybosomalne; na skutek enzymatycznej modyfikacji (metylacji) miejsca docelowego w 23S rRNA, co powoduje także wzrost oporności krzyżowej na linkozamidy oraz streptograminy z grupy B (oporność MLS_B); na skutek inaktywacji enzymatycznej lub wpływu makrolidów. Oporność MLS_B może być typu konstytutywnego lub induktywnego. Oporność pośród patogenów BRD może być chromosomowa lub kodowana plazmidem i może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeżeli związana jest z transpozonomami, plazmidami, elementami skalającymi i sprzęgającymi. Dodatkowo, plastyczność genomowa *Mycoplasma* jest zwiększana przez transfer horyzontalny dużych fragmentów chromosomalnych.

Poza właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi, w badaniach doświadczalnych wykazano, że tulatromycyna ma działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. W bydlęcych komórkach polimorfojądrzastych (PMN, neutrofile) tulatromycyna doprowadza do apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki) i uprzątnięcia martwych komórek przez makrofagi. Obniża produkcję mediatorów prozapalnych - leukotrienów B4 i CXCL-8 oraz indukuje produkcję przeciwzapalnych i ułatwiających rozpuszczanie lipidów – lipoksyn A4.

Ketoprofen jest substancją należącą do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ketoprofen ma właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Nie wszystkie aspekty jego mechanizmu działania są znane. Efekty są częściowo osiągane dzięki inhibicji prostaglandyn oraz syntezie leukotrienów przez ketoprofen, działając odpowiednio na cyklooksygenazę i lipooksygenazę. Formowanie bradykinin jest również zahamowane. Ketoprofen hamuje agregację trombocytów.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Przy jednoczesnym podaniu podskórnym w produkcie złożonym, 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około $0,4 \mu\text{g/ml}$ i osiągane było około 3 godzin po podaniu (T_{max}). Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu dochodziło do jego powolnego spadku w ekspozycji ogólnoustrojowej z widocznym okresem półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu 85 godzin.

Ponadto, po iniekcji podskórnej kombinacji tulatromycyna-ketoprofen, $\text{AUC}_0\text{-t}$ tulatromycyny było biorównoważne z $\text{AUC}_0\text{-t}$ po iniekcji podskórnej tulatromycyny w dawce 100 mg/ml u bydła.

Kombinacja miała lekko niższe $C_{\max}$ dla tulatromycyny i wskaźnik absorpcji był obniżony w porównaniu do podania składników oddzielnie.

Odnosnie do ketoprofenu, po podaniu 3 mg ketoprofenu/kg masy ciała w postaci produktu złożonego, farmakokinetyka ketoprofenu charakteryzuje się kinetyką typu „flip-flop”. Średnie $C_{\max}$ w osoczu wynosiło 2 µg/ml i było osiągane średnio w ciągu 4 godzin. Końcowy okres półtrwania ketoprofenu jest zdominowany przez wolną absorpcję i był szacowany na 6.8 godziny.

Ponadto po iniekcji podskórnej kombinacji tulatromycyna-ketoprofen, następowało opóźnienie we wchłanianiu z niższym maksymalnym stężeniem ketoprofenu i dłuższym okresem półtrwania dla eliminacji, w porównaniu do podania składników oddzielnie.

Ketoprofen w produkcie złożonym jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów S(+) i R(-). Modele in vitro sugerują, że enancjomer S(+) jest 250 razy silniejszy od enancjomeru R(-). Inwersja R-ketoprofenu do S-ketoprofenu była obserwowana u bydła w 31% po podaniu dożylnym R-ketoprofenu.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, weterynaryjnego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 56 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie zamrażać.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolka z oranżowego szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej powlekany fluoropolimerem i aluminiowym kapslem.

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające jedną fiolkę o pojemności 50 ml
Pudełko tekturowe zawierające jedną fiolkę o pojemności 100 ml
Pudełko tekturowe zawierające jedną fiolkę o pojemności 250 ml

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania nieużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zoetis Polska Sp. z o.o.

7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

3025/20

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30/09/2020.

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).