

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Draxxin plus 100 mg/ml + 120 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει:

Δραστικά συστατικά:

Tulathromycin 100 mg

Ketoprofen 120 mg

Έκδοχα:

Ποιοτική σύνθεση εκδόχων και άλλων συστατικών	Ποσοτική σύνθεση αν οι πληροφορίες αυτές είναι σημαντικές για τη σωστή χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος
Monothioglycerol	5 mg
Propylene glycol	
Citric acid (E-330)	
Hydrochloric acid, concentrated (για τη ρύθμιση του pH)	
Sodium hydroxide (για τη ρύθμιση του pH)	
Pyrolidone	
Water for injections	

Διαυγές άχρωμο ως κίτρινο/πρασινοκίτρινο διάλυμα. Ελεύθερο ορατών σωματιδίων

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

3.1 Είδη ζώων

Βοοειδή.

3.2 Θεραπευτικές ενδείξεις για κάθε είδος ζώου

Για τη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου βοοειδών (BRD) που σχετίζεται με πυρετό και οφείλεται στα βακτήρια *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* και *Mycoplasma bovis* ευαίσθητα στην tulathromycin.

3.3 Αντενδείξεις

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στα δραστικά συστατικά ή σε κάποια έκδοχα. Να μη χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα μακρολίδια ή λινκοσαμίδες (βλ. παράγραφο 3.4). Να μη χρησιμοποιείται σε ζώα που πάσχουν από γαστρεντερικές βλάβες, αιμορραγική διάθεση, δυσκρασία του αίματος ή ηπατικές, νεφρικές ή καρδιακές παθήσεις.

3.4 Ειδικές προειδοποιήσεις

Παρουσιάζεται διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλα μακρολίδια. Να μη χορηγείται ταυτόχρονα με αντιμικροβιακά παρόμοιου μηχανισμού δράσης όπως άλλα μακρολίδια ή λινκοσαμίδες.

3.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει κανένα αντιμικροβιακό συντηρητικό.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την ασφαλή χρήση στα είδη ζώων:

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να βασίζεται στην ταυτοποίηση και στις δοκιμές ευαισθησίας του(των) παθογόνου(-ων)-στόχου(-ων). Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε επιδημιολογικές πληροφορίες και στη γνώση της ευαισθησίας των βακτηρίων-στόχων σε επίπεδο εκτροφής ή σε τοπικό/περιφερειακό επίπεδο.

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις επίσημες, εθνικές και τοπικές αντιμικροβιακές πολιτικές.

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος κατά παρέκκλιση των οδηγιών που περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ ενδέχεται να αυξήσει τον επιπολασμό των βακτηρίων που είναι ανθεκτικά στην τουλαθρομυκίνη και να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με άλλα μακρολίδια, λινκοσαμίδες και στρεπτογραμίνες της ομάδας Β λόγω της δυναμικής διασταυρούμενης ανθεκτικότητας (ανθεκτικότητα σε MLSB).

Καθώς πολλά ΜΣΑΦ δυναμικά μπορούν να προκαλέσουν γαστρεντερική εξέλκωση, ιδιαίτερα σε μεγάλης ηλικίας βοοειδή και νεαρούς μόσχους, η ταυτόχρονη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (π.χ. κορτικοστεροειδή) θα πρέπει να αποφεύγεται εντός των πρώτων 24 ωρών της θεραπείας. Στη συνέχεια, η ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ και στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος (που περιέχει κετοπροφαίνη) σε μεγάλης ηλικίας ζώα ή ζώα μικρότερα των 6 εβδομάδων θα πρέπει να βασίζεται σε εκτίμηση οφέλους / κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

Να αποφεύγεται η χρήση σε αφυδατωμένα, υποογκαιμικά ή υποτασικά ζώα τα οποία απαιτούν παρεντερική ενυδάτωση, καθώς μπορεί να υπάρχει κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η ενδοαρτηριακή και η ενδοφλέβια έγχυση.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

- Αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει υπερευαισθησία (αλλεργία). Τα άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στην τουλαθρομυκίνη, κετοπροφαίνη ή στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Σε περίπτωση τυχαίας επαφής με το δέρμα, πλύνετε το δέρμα αμέσως με σαπούνι και νερό.
- Αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από επαφή με το δέρμα και αυτοένεση. Φροντίστε για την αποφυγή επαφής με το δέρμα και την κατά λάθος αυτοένεση. Σε περίπτωση που κατά λάθος κάνετε αυτοένεση, αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια και επιδείξτε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης ή την ετικέτα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.
- Τα ΜΣΑΦ όπως η κετοπροφαίνη μπορεί να επηρεάσουν την γονιμότητα και να είναι επιβλαβή για το αγέννητο παιδί. Οι έγκυες γυναίκες, οι γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν και οι άνδρες που σχεδιάζουν να κάνουν παιδί θα πρέπει να δείχνουν ιδιαίτερη προσοχή όταν χειρίζονται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.
- Αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι ερεθιστικό για τα μάτια. Να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια. Εάν κατά λάθος υπάρξει επαφή με τα μάτια, ξεπλύνετε αμέσως τα μάτια με

καθαρό νερό. Εάν επιμείνει ο ερεθισμός, αναζητήστε ιατρική βοήθεια και να επιδείξετε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

- Πλύνετε τα χέρια μετά από τη χρήση.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την προστασία του περιβάλλοντος:

Δεν ισχύει.

3.6 Ανεπιθύμητα συμβάντα

Βοοειδή:

Πολύ συχνά (>1 ζώο / 10 υπό θεραπεία ζώα):	πόνος στο σημείο της ένεσης ¹ διόγκωση στο σημείο της ένεσης ^{1,2} αντίδραση στο σημείο της ένεσης ² οίδημα στο σημείο της ένεσης ² ίνωση στο σημείο της ένεσης ² αιμορραγία στο σημείο της ένεσης ²
Πολύ σπάνια (<1 ζώο / 10.000 υπό θεραπεία ζώα, συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών):	διαταραχή του πεπτικού συστήματος νεφρική διαταραχή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ αναφυλαξία, δύσπνοια, κατάρρευση) ³

¹Μπορεί να επιμείνουν έως και 32 ημέρες μετά την ένεση

²Παθομορφολογικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρούνται για περίπου 32 ημέρες μετά την ένεση.

³Σε περίπτωση τέτοιας αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης, θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

Η αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Οι αναφορές πρέπει να αποστέλλονται, κατά προτίμηση μέσω κτηνιάτρου, είτε στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπο του είτε στην εθνική αρμόδια αρχή μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς. Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 16 του φύλλου οδηγιών χρήσης για τα αντίστοιχα στοιχεία επικοινωνίας.

3.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Κύηση και γαλουχία:

Από τις εργαστηριακές μελέτες με τουλαθρομυκίνη σε επίμυες και κουνέλια δεν διαπιστώθηκαν ενδείξεις τερατογένεσης, εμβρυοτοξικότητας ή τοξικότητας στη μητέρα. Από μελέτες με κετοπροφαίνη σε εργαστηριακά είδη (επίμυες, ποντικούς και κουνέλια) δεν έχουν διαπιστωθεί ενδείξεις τερατογόνων επιδράσεων, αλλά έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην αναπαραγωγή, τοξικότητα στη μητέρα και εμβρυοτοξικότητα. Υπάρχουν γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες της κατηγορίας των ΜΣΑΦ και άλλων αναστολέων της προσταγλανδίνης στην εγκυμοσύνη ή/και την ανάπτυξη του εμβρύου. Η ασφάλεια του συνδυασμού της τουλαθρομυκίνης και της κετοπροφαίνης σε ζώα στόχους κατά τη διάρκεια κύησης ή γαλουχίας δεν έχει επιβεβαιωθεί. Να χρησιμοποιείται μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

3.8 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Να μη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα διουρητικά, νεφροτοξικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα ή αντιπηκτικά.

3.9 Οδοί χορήγησης και δοσολογία

Υποδόρια χρήση.

Μία εφάπαξ υποδόρια ένεση των 2,5 mg τουλαθρομυκίνης /kg σωματικού βάρους και 3 mg κετοπροφαίνης /kg σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 1 ml/40 kg σωματικού βάρους). Για τη θεραπεία βοοειδών άνω των 400 kg βάρους σώματος, χωρίστε τη δόση ώστε να μην ενιόνται περισσότερα από 10 ml σε ένα σημείο ένεσης.

Για την εξασφάλιση της σωστής δοσολογίας, το σωματικό βάρος θα πρέπει να υπολογίζεται όσο το δυνατόν ακριβέστερα, με σκοπό ν' αποφευχθεί η χορήγηση μικρότερης δόσης.

Για οποιαδήποτε αναπνευστική νόσο, συνιστάται η θεραπεία των ζώων στα πρώτα στάδια εμφάνισης της νόσου και εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία εντός 48 ωρών μετά την ένεση. Εάν τα κλινικά συμπτώματα της αναπνευστικής νόσου επιμένουν ή αυξάνονται, ή εάν υπάρχει υποτροπή, η θεραπεία πρέπει να αλλάξει, να χρησιμοποιηθεί άλλο αντιβιοτικό και να συνεχιστεί μέχρι τα κλινικά συμπτώματα να αποδράμουν.

Εφόσον υπάρχει επίμονα αυξημένη θερμοκρασία σώματος 24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας, ο υπεύθυνος κτηνίατρος πρέπει να αξιολογήσει την αναγκαιότητα εφαρμογής περαιτέρω αντιπυρετικής θεραπείας.

Το ελαστικό πώμα μπορεί να διατηρηθεί με ασφάλεια έως και 20 φορές. Κατά τη θεραπεία ζώων ανά ομάδες σε μια εκτροφή, συνιστάται η χρήση βελόνας αναρρόφησης που έχει τοποθετηθεί στο ελαστικό πώμα ή αυτόματης σύριγγας, με σκοπό την αποφυγή υπερβολικής διάτρησης του ελαστικού πώματος. Η βελόνα αναρρόφησης θα πρέπει να αφαιρείται μετά τη θεραπεία.

3.10 Συμπτώματα υπερδοσολογίας (και κατά περίπτωση, μέτρα αντιμετώπισης και αντίδοτα)

Με δόσεις 3 και 5 φορές της συνιστώμενης, παρατηρήθηκαν παροδικές ενδείξεις πόνου στο σημείο της ένεσης ή/και διόγκωσης τα οποία σε μερικές περιπτώσεις διήρκησαν μέχρι την ημέρα 32. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν παροδικά συμπτώματα, που αποδόθηκαν σε δυσφορία στο σημείο της ένεσης (πόνος) και περιλάμβαναν ανησυχία, κούνημα του κεφαλιού, ζύσιμο του εδάφους με τα πόδια και βραχυπρόθεσμη μείωση της λήψης τροφής. Μικροσκοπικές διαβρώσεις βλεννογόνου του πυλωρού του ηνύστρου παρατηρήθηκαν, με δόση 3 και 5 φορές της συνιστώμενης. Επανειλημμένη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε γαστρική τοξικότητα. Ήπια εκφύλιση του μυοκαρδίου έχει παρατηρηθεί στα βοοειδή που έλαβαν δόση 5 ή 6 φορές της συνιστώμενης.

3.11 Ειδικοί περιορισμοί χρήσης και ειδικές συνθήκες χρήσης, συμπεριλαμβανομένων περιορισμών στη χρήση αντιμικροβιακών και αντιπαρασιτικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής

Δεν ισχύει.

3.12 Χρόνοι αναμονής

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 50 ημέρες.

Το προϊόν δεν είναι εγκεκριμένο για χρήση σε βοοειδή τα οποία παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση.

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ζώα, τα οποία προορίζονται να παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση, εντός 2 μηνών από τον προβλεπόμενο τοκετό.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Κωδικός ATCvet: QJ01FA99

4.2 Φαρμακοδυναμική

Η τουλαθρομυκίνη είναι ένας ημι-συνθετικός αντιμικροβιακός παράγοντας της ομάδας των μακρολιδίων, ο οποίος προέρχεται από ένα προϊόν ζύμωσης. Διαφέρει από πολλά άλλα μακρολίδια στο ότι έχει μακρά διάρκεια δράσης, η οποία, εν μέρει, οφείλεται στις τρεις αμινομάδες που διαθέτει. Για το λόγο αυτό έχει χαρακτηριστεί ως χημική υποκατηγορία των τριαμιλιδίων.

Τα μακρολίδια είναι βακτηριοστατικά αντιβιοτικά και αναστέλλουν τη βιοσύνθεση των απαραίτητων πρωτεϊνών χάρη στην εκλεκτική δέσμευσή τους στο βακτηριακό ριβοσωμικό RNA. Δρουν διεγείροντας την αποσύνδεση του peptidyl -tRNA από το ριβόσωμα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μετατόπισης.

Η τουλαθρομυκίνη έχει *in vitro* δραστηριότητα έναντι των *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* και *Mycoplasma bovis*, βακτηριακά παθογόνα που συνήθως συνδέονται με την αναπνευστική νόσο των βοοειδών. Αυξημένες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) έχουν βρεθεί σε κάποια απομονωμένα *Histophilus somni*.

Το Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI) έχει καθορίσει τα MIC όρια ευαισθησίας για την τουλαθρομυκίνη έναντι των *M. haemolytica*, *P. multocida*, και *H. somni* του αναπνευστικού συστήματος των βοοειδών ως ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ ευαίσθητα, και ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ ανθεκτικά. Η CLSI έχει επίσης δημοσιεύσει όρια ευαισθησίας για την τουλαθρομυκίνη βάσει μεθόδου διάχυσης δίσκου (CLSI έγγραφο VET08, 4η έκδοση, 2018).

Ούτε το EUCAST ούτε το CLSI έχουν αναπτύξει πρότυπες μεθόδους για τη δοκιμή αντιβακτηριακών παραγόντων έναντι κτηνιατρικών ειδών του *Mycoplasma* και ως εκ τούτου δεν έχουν καθοριστεί κριτήρια ερμηνείας.

Ανθεκτικότητα στα μακρολίδια μπορεί να αναπτυχθεί με μετάλλαξη των γονιδίων που κωδικοποιούν το ριβοσωμικό RNA (rRNA) ή ορισμένες ριβοσωμικές πρωτεΐνες. Επίσης, με ενζυματική τροποποίηση (μεθυλίωση) της θέσης στόχου 23S του rRNA, η οποία γενικώς μπορεί να δημιουργήσει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με τις λινκοσαμίδες και τις στρεπτογραμμίνες της ομάδας B (ανθεκτικότητα MLSB) καθώς και με ενζυματική αδρανοποίηση ή με μακρολιδική εκροή. Η ανθεκτικότητα MLSB μπορεί να είναι ιδιοσυστατική ή επαγόμενη. Η ανάπτυξη ανθεκτικότητας μεταξύ των παθογόνων BRD μπορεί να είναι χρωμοσωμική ή πλασμιδικά κωδικοποιημένη και μπορεί να μεταφέρεται εφόσον συνδέεται με τρανσποζόνια, πλασμίδια, ολοκληρωμένα και συζυκτικά στοιχεία. Επιπρόσθετα, η γονιδιωματική πλαστικότητα του *Mycoplasma* ενισχύεται από την οριζόντια μεταφορά ή από μεγάλα τμήματα χρωμοσωμάτων.

Εκτός από τις αντιμικροβιακές ιδιότητές της, η τουλαθρομυκίνη καταδεικνύει ανοσορυθμιστικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις σε πειραματικές μελέτες. Στα πολυμορφοπύρηνα των βοοειδών (PMNs, ουδετερόφιλα), η τουλαθρομυκίνη προάγει την απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) και την κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων από τα μακροφάγα.

Μειώνει την παραγωγή των προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών λευκοτριενίου B4 και CXCL-8 και επάγει την παραγωγή αντιφλεγμονώδους και προ-διαλυόμενης λιπιδικής λιποξίνης A4.

Η κετοπροφαίνη είναι μια ουσία που ανήκει στην ομάδα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ). Η κετοπροφαίνη έχει αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και αντυπυρετικές ιδιότητες. Δεν είναι γνωστές όλες οι πτυχές του μηχανισμού δράσης της. Οι επιδράσεις επιτυγχάνονται μερικώς με την αναστολή της σύνθεσης της προσταγλανδίνης και των λευκοτριενίων από την κετοπροφαίνη, που δρα στην κυκλοοξυγενάση και τη λιποξυγενάση αντίστοιχα. Ο σχηματισμός της βραδυκίνης αναστέλλεται επίσης. Η κετοπροφαίνη αναστέλλει τη συσσωμάτωση των θρομβοκυττάρων.

4.3 Φαρμακοκινητική

Όταν συγχωρηγείται υποδόρια ως συνδυασμένο σκεύασμα, στα 2.5 mg τουλαθρομυκίνης/kg σ.β. η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στο πλάσμα ήταν περίπου 0,4 μg/ml. Αυτή επιτεύχθηκε 3 περίπου ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (T_{max}). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ακολουθήθηκαν από βραδεία μείωση της συστηματικής έκθεσης με εμφανή χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) 85 ώρες στο πλάσμα. Επιπλέον, μετά από υποδόρια ένεση του συνδυασμού τουλαθρομυκίνης- κετοπροφαίνης, η $AUC_{(0-t)}$ της τουλαθρομυκίνης έχει καταδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμη με την $AUC_{(0-t)}$ μετά από υποδόρια ένεση τουλαθρομυκίνης 100 mg/ml για τα βοοειδή. Ο συνδυασμός είχε ελαφρώς χαμηλότερη C_{max} για την τουλαθρομυκίνη και ο ρυθμός απορρόφησης μειώθηκε σε σύγκριση με τη χορήγηση των ενώσεων ξεχωριστά.

Σχετικά με την κετοπροφαίνη, μετά από χορήγηση του συνδυασμένου προϊόντος, στα 3 mg κετοπροφαίνης/kg σ.β. η φαρμακοκινητική της κετοπροφαίνης οδηγείται από κινητική «flip-flop». Η μέση C_{max} στο πλάσμα ήταν 2 μg/ml, η οποία επιτεύχθηκε στις 4 ώρες κατά μέσο όρο. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της κετοπροφαίνης κυριαρχείται από βραδεία απορρόφηση και εκτιμήθηκε στις 6,8 ώρες.

Επιπλέον, μετά από υποδόρια ένεση του συνδυασμού τουλαθρομυκίνης- κετοπροφαίνης, υπήρξε μια καθυστέρηση στην απορρόφηση, με χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση της κετοπροφαίνης, και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, συγκριτικά με την ουσία μόνη της.

Η κετοπροφαίνη στο συνδυασμένο προϊόν είναι ένα ρακεμικό μίγμα δύο εναντιομερών, S(+) και R(-). In-vitro μοντέλα υποδεικνύουν ότι το εναντιομερές S(+) είναι κατά 250 φορές ισχυρότερο από το εναντιομερές R(-). Έχει αναφερθεί ότι η αναστροφή της R- κετοπροφαίνης σε S- κετοπροφαίνη σε βοοειδή είναι 31% μετά από ενδοφλέβια έγχυση R- κετοπροφαίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

5.1 Κύριες ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

5.2 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 2 έτη.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 56 ημέρες.

5.3 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μην καταψύχεται.

5.4 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Φιαλίδιο από γυαλί τύπου I, με πώμα από χλωροβουτύλιο επικαλυμμένο με φθοριοπολυμερές και πώμα ασφαλείας από αλουμίνιο.

Μεγέθη συσκευασίας:

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα 1 φιαλίδιο των 50 ml

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα 1 φιαλίδιο των 100 ml

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα 1 φιαλίδιο των 250 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

5.5 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός μη χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν

Χρησιμοποιήστε προγράμματα επιστροφής φαρμάκων για την απόρριψη μη χρησιμοποιηθέντων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση τους σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις και με τυχόν εθνικά συστήματα συλλογής που ισχύουν για τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων.

6. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ZOETIS HELLAS S.A

7. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 80090/04.08.2020

Κύπρος: CY00790V

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Ημερομηνία 1^{ης} έγκρισης: 04/08/2020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

01/2023

10. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Να χορηγείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στη βάση δεδομένων της ΕΕ για τα κτηνιατρικά προϊόντα (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΑΠΟ ΧΑΡΤΟΝΙ ΓΙΑ 50 ml, 100 ml and 250 ml**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Draxxin plus 100 mg/ml + 120 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Tulathromycin 100 mg/ml
Ketoprofen 120 mg/ml

3. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

50 ml
100 ml
250 ml

4. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)

Βοοειδή



5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

6. ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.

7. ΧΡΟΝΟΙ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χρόνος αναμονής:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 50 ημέρες

Γάλα: Το προϊόν δεν είναι εγκεκριμένο για χρήση σε βοοειδή τα οποία παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση.

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ζώα, τα οποία προορίζονται να παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση, εντός 2 μηνών από τον προβλεπόμενο τοκετό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Εξρ. {μμ/εεεε}

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 56 ημέρες

Μετά το πρώτο άνοιγμα χρήση έως:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να μην καταψύχεται.

10. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΔΙΑΒΑΣΤΕ ΤΟ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ»

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

11. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ»

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση.

12. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

13. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ZOETIS HELLAS S.A

14. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 80090/04.08.2020

Κύπρος: CY00790V

15. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot {αριθμός}

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ ΓΙΑ 100 ml και 250 ml**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Draxxin plus 100 mg/ml + 120 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Tulathromycin 100 mg/ml
Ketoprofen 120 mg/ml

3. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)

Βοοειδή.



4. ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

5. ΧΡΟΝΟΙ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χρόνος αναμονής:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 50 ημέρες

Γάλα: Το προϊόν δεν είναι εγκεκριμένο για χρήση σε βοοειδή τα οποία παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση.

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ζώα, τα οποία προορίζονται να παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση, εντός 2 μηνών από τον προβλεπόμενο τοκετό.

6. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Exp. {μμ/εεεε}

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρήση μέσα σε 56 ημέρες, έως:

7. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να μην καταψύχεται.

8. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ZOETIS HELLAS S.A

9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot {αριθμός}

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ ΓΙΑ 50 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Draxxin plus 100 mg/ml + 120 mg/ml ενέσιμο διάλυμα



2. ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Tulathromycin 100 mg/ml
Ketoprofen 120 mg/ml

3. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot {αριθμός}

4. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Exp. {μμ/εεεε}
Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρήση μέσα σε 56 ημέρες, έως:

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

1. Ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος

Draxxin plus 100 mg/ml + 120 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή

2. Σύνθεση

Κάθε ml περιέχει:

Δραστικά συστατικά:

Tulathromycin 100 mg

Ketoprofen 120 mg

Έκδοχα:

Monothioglycerol 5 mg

Διαυγές άχρωμο ως κίτρινο/πρασινοκίτρινο ενέσιμο διάλυμα. Ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

3. Είδη ζώων

Βοοειδή



4. Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου βοοειδών (BRD) που σχετίζεται με πυρετό και οφείλεται στα βακτήρια *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* και *Mycoplasma bovis* ευαίσθητα στην tulathromycin.

5. Αντενδείξεις

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στα δραστικά συστατικά ή σε κάποια έκδοχα. Να μη χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα μακρολίδια ή λινκοσαμίδες. Να μη χρησιμοποιείται σε ζώα που πάσχουν από γαστρεντερικές βλάβες, αιμορραγική διάθεση, δυσκρασία του αίματος ή ηπατικές, νεφρικές ή καρδιακές παθήσεις.

6. Ειδικές προειδοποιήσεις

Αυτό το κτηνιατρικό προϊόν δεν περιέχει κανένα αντιμικροβιακό συντηρητικό.

Ειδικές προειδοποιήσεις:

Παρουσιάζεται διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλα μακρολίδια. Να μη χορηγείται ταυτόχρονα με αντιμικροβιακά παρόμοιου μηχανισμού δράσης όπως άλλα μακρολίδια ή λινκοσαμίδες.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την ασφαλή χρήση στα είδη ζώων:

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να βασίζεται στην ταυτοποίηση και στις δοκιμές ευαισθησίας του(των) παθογόνου(-ων)-στόχου(-ων). Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε επιδημιολογικές πληροφορίες και στη γνώση της ευαισθησίας των βακτηρίων-στόχων σε επίπεδο εκτροφής ή σε τοπικό/περιφερειακό επίπεδο.

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις επίσημες, εθνικές και τοπικές αντιμικροβιακές πολιτικές.

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος κατά παρέκκλιση των οδηγιών που περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ ενδέχεται να αυξήσει τον επιπολασμό των βακτηρίων που είναι ανθεκτικά στην τουλαθρομυκίνη και να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με άλλα μακρολίδια, λινκοσαμίδες και στρεπτογραμίνες της ομάδας Β λόγω της δυνητικής διασταυρούμενης ανθεκτικότητας (ανθεκτικότητα σε MLSB).

Καθώς πολλά ΜΣΑΦ δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν γαστρεντερική εξέλκωση, ιδιαίτερα σε μεγάλης ηλικίας βοοειδή και νεαρούς μόσχους, η ταυτόχρονη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (π.χ. κορτικοστεροειδή) θα πρέπει να αποφεύγεται εντός των πρώτων 24 ωρών της θεραπείας. Στη συνέχεια, η ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ και στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος (που περιέχει κετοπροφαίνη) σε μεγάλης ηλικίας ζώα ή ζώα μικρότερα των 6 εβδομάδων θα πρέπει να βασίζεται σε εκτίμηση οφέλους / κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

Να αποφεύγεται η χρήση σε αφυδατωμένα, υποογκαιμικά ή υποτασικά ζώα τα οποία απαιτούν παρεντερική ενυδάτωση, καθώς μπορεί να υπάρξει κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η ενδοαρτηριακή και η ενδοφλέβια έγχυση.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει υπερευαισθησία (αλλεργία). Τα άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στην τουλαθρομυκίνη, κετοπροφαίνη ή στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Σε περίπτωση τυχαίας επαφής με το δέρμα, πλύνετε το δέρμα αμέσως με σαπούνι και νερό.

Αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από επαφή με το δέρμα και αυτοένεση. Φροντίστε για την αποφυγή επαφής με το δέρμα και την κατά λάθος αυτοένεση. Σε περίπτωση που κατά λάθος κάνετε αυτοένεση, αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια και επιδείξτε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης ή την ετικέτα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Τα ΜΣΑΦ όπως η κετοπροφαίνη μπορεί να επηρεάσουν την γονιμότητα και να είναι επιβλαβή για το αγέννητο παιδί. Οι έγκυες γυναίκες, οι γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν και οι άνδρες που σχεδιάζουν να κάνουν παιδί θα πρέπει να δείχνουν ιδιαίτερη προσοχή όταν χειρίζονται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι ερεθιστικό για τα μάτια. Να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια. Εάν κατά λάθος υπάρξει επαφή με τα μάτια, ξεπλύνετε αμέσως τα μάτια με καθαρό νερό.

Εάν επιμείνει ο ερεθισμός, να αναζητήσετε ιατρική βοήθεια και να επιδείξετε στον ιατρό το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Πλύνετε τα χέρια μετά από τη χρήση.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την προστασία του περιβάλλοντος:

Δεν ισχύει

Εγκυμοσύνη και γαλουχία

Από τις εργαστηριακές μελέτες με τουλαθρομυκίνη σε επίμυες και κουνέλια δεν διαπιστώθηκαν ενδείξεις τερατογένεσης, εμβρυοτοξικότητας ή τοξικότητας στη μητέρα. Από μελέτες με κετοπροφαίνη σε εργαστηριακά είδη (επίμυες, ποντικούς και κουνέλια) δεν έχουν διαπιστωθεί ενδείξεις τερατογόνων επιδράσεων, αλλά έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην αναπαραγωγή, τοξικότητα στη μητέρα και εμβρυοτοξικότητα. Υπάρχουν γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες της κατηγορίας των ΜΣΑΦ και άλλων αναστολέων της προσταγλανδίνης στην εγκυμοσύνη ή/και την ανάπτυξη του εμβρύου. Η ασφάλεια του συνδυασμού της τουλαθρομυκίνης και της κετοπροφαίνης σε ζώα στόχους κατά τη διάρκεια κύησης ή γαλουχίας δεν έχει επιβεβαιωθεί. Να χρησιμοποιείται μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση οφέλους/κινδύνου από τον υπεύθυνο κτηνίατρο.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Να μη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα διουρητικά, νεφροτοξικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα ή αντιπηκτικά.

Υπερδοσολογία:

Με δόσεις 3 και 5 φορές της συνιστώμενης, παρατηρήθηκαν παροδικές ενδείξεις πόνου στο σημείο της ένεσης ή/και διόγκωσης οι οποίες σε μερικές περιπτώσεις διήρκησαν μέχρι την ημέρα 32. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν παροδικά συμπτώματα, που αποδόθηκαν σε δυσφορία στο σημείο της ένεσης (πόνος) και περιλάμβαναν ανησυχία, κούνημα του κεφαλιού, ξύσιμο του εδάφους με τα πόδια και βραχυπρόθεσμη μείωση της λήψης τροφής. Μικροσκοπικές διαβρώσεις βλεννογόνου του πυλωρού του ηνύστρου παρατηρήθηκαν, με δόση 3 και 5 φορές της συνιστώμενης. Επανειλημμένη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε γαστρική τοξικότητα. Ήπια εκφύλιση του μυοκαρδίου έχει παρατηρηθεί στα βοοειδή που έλαβαν δόση 5 ή 6 φορές της συνιστώμενης.

Ειδικό περιορισμοί χρήσης και ειδικές συνθήκες χρήσης:

Δεν ισχύει.

Κύριες ασυμβατότητες:

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

7. Ανεπιθύμητα συμβάντα

Βοοειδή:

Πολύ συχνά (>1 ζώο / 10 υπό θεραπεία ζώα): πόνος στο σημείο της ένεσης ¹ διόγκωση στο σημείο της ένεσης ^{1,2} αντίδραση στο σημείο της ένεσης ² οίδημα στο σημείο της ένεσης ² ίνωση στο σημείο της ένεσης ² αιμορραγία στο σημείο της ένεσης ²
Πολύ σπάνια (<1 ζώο / 10.000 υπό θεραπεία ζώα, συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών): διαταραχή του πεπτικού συστήματος νεφρική διαταραχή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ αναφυλαξία, δύσπνοια, κατάρρευση) ³

¹Μπορεί να επιμείνουν έως και 32 ημέρες μετά την ένεση

²Παθομορφολογικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρούνται για περίπου 32 ημέρες μετά την ένεση.

³Σε περίπτωση τέτοιας αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης, θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

Η αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας ενός προϊόντος. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ακόμα και αν δεν αναφέρεται στο εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης ή αμφιβάλλετε για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε, καταρχάς, με τον κτηνίατρό σας. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητα συμβάντα στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή στον τοπικό

αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας χρησιμοποιώντας τα στοιχεία επικοινωνίας στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης, ή μέσω του εθνικού σας συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040213
e-mail: vetpharmacovigilance@eof.gr
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

8. Δοσολογία για κάθε είδος, τρόπος και οδοί χορήγησης

Υποδόρια χρήση.

Μία εφάπαξ υποδόρια ένεση των 2,5 mg τουλαθρομυκίνης/kg σωματικού βάρους και 3 mg κετοπροφαίνης /kg σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 1 ml/40 kg σωματικού βάρους). Για τη θεραπεία βοοειδών άνω των 400 kg σωματικού βάρους, χωρίστε τη δόση ώστε να μην ενίονται περισσότερα από 10 ml σε ένα σημείο ένεσης.

9. Οδηγίες για τη σωστή χορήγηση

Για την εξασφάλιση της σωστής δοσολογίας, το σωματικό βάρος θα πρέπει να υπολογίζεται όσο το δυνατόν ακριβέστερα, με σκοπό ν' αποφευχθεί η χορήγηση μικρότερης δόσης.

Για οποιαδήποτε νόσο της αναπνευστικής οδού, συνιστάται η θεραπεία των ζώων στα πρώτα στάδια εμφάνισης της νόσου και εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία εντός 48 ωρών μετά την ένεση.

Εάν τα κλινικά συμπτώματα της αναπνευστικής νόσου επιμένουν ή αυξάνονται, ή εάν υπάρχει υποτροπή, η θεραπεία πρέπει να αλλάξει, να χρησιμοποιηθεί άλλο αντιβιοτικό και να συνεχιστεί μέχρι τα κλινικά συμπτώματα να αποδράμουν.

Εφόσον υπάρχει επίμονα αυξημένη θερμοκρασία σώματος 24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας, ο υπεύθυνος κτηνίατρος πρέπει να αξιολογήσει την αναγκαιότητα εφαρμογής περαιτέρω αντιπυρετικής θεραπείας.

Κατά τη θεραπεία ζώων ανά ομάδες σε μια εκτροφή, συνιστάται η χρήση βελόνας αναρρόφησης που έχει τοποθετηθεί στο ελαστικό πώμα ή αυτόματης σύριγγας, με σκοπό την αποφυγή υπερβολικής διάτρησης του ελαστικού πώματος. Η βελόνα αναρρόφησης θα πρέπει να αφαιρείται μετά τη θεραπεία.

Το ελαστικό πώμα μπορεί να διατηρηθεί με ασφάλεια έως και 20 φορές.

10. Χρόνοι αναμονής

Κρέας και εδάδιμοι ιστοί: 50 ημέρες.

Το προϊόν δεν είναι εγκεκριμένο για χρήση σε βοοειδή τα οποία παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση.

Να μη χρησιμοποιείται σε έγκυα ζώα, τα οποία προορίζονται να παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση, εντός 2 μηνών από τον προβλεπόμενο τοκετό.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μην καταψύχεται.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα μετά το Exp. Η ημερομηνία λήξεως συμπίπτει με την τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα εκείνου του μήνα.
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 56 ημέρες.

12. Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης

Χρησιμοποιήστε προγράμματα επιστροφής φαρμάκων για την απόρριψη μη χρησιμοποιηθέντων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση τους σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις και με τυχόν ισχύοντα εθνικά συστήματα συλλογής. Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω των λυμάτων ή των οικιακών αποβλήτων. Τα μέτρα αυτά αποσκοπούν στην προστασία του περιβάλλοντος. Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων.

13. Ταξινόμηση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων

Να χορηγείται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

14. Αριθμοί άδειας κυκλοφορίας και συσκευασίες

Ελλάδα: 80090/04.08.2020

Κύπρος: CY00790V

Μεγέθη συσκευασίας:

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα 1 φιαλίδιο των 50 ml

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα 1 φιαλίδιο των 100 ml

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα 1 φιαλίδιο των 250 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

15. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης

10/2024

Λεπτομερείς πληροφορίες για το εν λόγω κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στη βάση δεδομένων της ΕΕ για τα κτηνιατρικά προϊόντα (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Στοιχεία επικοινωνίας

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:

ZOETIS HELLAS S.A

Σωρού 8-10, Δημητσάνας και Καλτεζών, Μαρούσι

15125, Αττική, Ελλάδα

Τηλ: +302106791900

Fax.: +30 210 6748010

E-mail: info@zoetis.com

Παρασκευαστής υπεύθυνος για την απελευθέρωση των παρτίδων:

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.

Ctra. Camprodón s/n, Finca La Riba.

17813 Vall de Bianya (Gerona)

ΙΣΠΑΝΙΑ

Τοπικός αντιπρόσωπος και στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (CY):

VitaTrace Nutrition Ltd,
2033, Στρόβολος,
Λευκωσία, Κύπρος
Τηλ: +357 22 426527
FAX: +357 22 498325
E-mail: reception@vitatrace.com

17. Άλλες πληροφορίες

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η τουλαθρομυκίνη είναι ένας ημι-συνθετικός αντιμικροβιακός παράγοντας της ομάδας των μακρολιδίων, ο οποίος προέρχεται από ένα προϊόν ζύμωσης. Διαφέρει από πολλά άλλα μακρολίδια στο ότι έχει μακρά διάρκεια δράσης, η οποία, εν μέρει, οφείλεται στις τρεις αμινομάδες που διαθέτει. Για το λόγο αυτό έχει χαρακτηριστεί ως χημική υποκατηγορία των τριαμιλιδίων.

Τα μακρολίδια είναι βακτηριοστατικά αντιβιοτικά και αναστέλλουν τη βιοσύνθεση των απαραίτητων πρωτεϊνών χάρη στην εκλεκτική δέσμευσή τους στο βακτηριακό ριβοσωμικό RNA. Δρουν διεγείροντας την αποσύνδεση του peptidyl -tRNA από το ριβόσωμα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μετατόπισης.

Η τουλαθρομυκίνη έχει in vitro δραστηριότητα έναντι των *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* και *Mycoplasma bovis*, βακτηριακά παθογόνα που συνήθως συνδέονται με την αναπνευστική νόσο των βοοειδών. Αυξημένες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) έχουν βρεθεί σε κάποια απομονωμένα *Histophilus somni*.

Το Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI) έχει καθορίσει τα MIC όρια ευαισθησίας για την τουλαθρομυκίνη έναντι των *M. haemolytica*, *P. multocida*, και *H. somni* του αναπνευστικού συστήματος των βοοειδών ως ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ ευαισθησία, και ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ ανθεκτικά. Η CLSI έχει επίσης δημοσιεύσει κλινικά όρια ευαισθησίας για την τουλαθρομυκίνη βάσει μεθόδου διάχυσης δίσκου (CLSI έγγραφο VET08, 4η έκδοση, 2018).

Ούτε το EUCAST ούτε το CLSI έχουν αναπτύξει πρότυπες μεθόδους για τη δοκιμή αντιβακτηριακών παραγόντων έναντι κτηνιατρικών ειδών του *Mycoplasma* και ως εκ τούτου δεν έχουν καθοριστεί κριτήρια ερμηνείας.

Ανθεκτικότητα στα μακρολίδια μπορεί να αναπτυχθεί με μετάλλαξη των γονιδίων που κωδικοποιούν το ριβοσωμικό RNA (rRNA) ή ορισμένες ριβοσωμικές πρωτεΐνες. Επίσης, με ενζυματική τροποποίηση (μεθυλίωση) της θέσης στόχου 23S του rRNA, η οποία γενικώς μπορεί να δημιουργήσει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με τις λινκοσαμίδες και τις στρεπτογραμμίνες της ομάδας B (ανθεκτικότητα MLSB) καθώς και με ενζυματική αδρανοποίηση ή με μακρολιδική εκροή. Η ανθεκτικότητα MLSB μπορεί να είναι ιδιοσυστατική ή επαγόμενη. Η ανάπτυξη ανθεκτικότητας μεταξύ των παθογόνων BRD μπορεί να είναι χρωμοσωμική ή πλασμιδιακά κωδικοποιημένη και μπορεί να μεταφέρεται εφόσον συνδέεται με τρανσποζόνια, πλασμίδια, ολοκληρωμένα και συζευκτικά στοιχεία. Επιπρόσθετα, η γονιδιωματική πλαστικότητα του *Mycoplasma* ενισχύεται από την οριζόντια μεταφορά ή από μεγάλα τμήματα χρωμοσωμάτων.

Εκτός από τις αντιμικροβιακές ιδιότητές της, η τουλαθρομυκίνη καταδεικνύει ανοσορυθμιστικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις σε πειραματικές μελέτες. Στα πολυμορφοπύρηνα των βοοειδών (PMNs, ουδετερόφιλα), η τουλαθρομυκίνη προάγει την απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) και την κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων από τα μακροφάγα.

Μειώνει την παραγωγή των προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών λευκοτριενίου B4 και CXCL-8 και επάγει την παραγωγή αντιφλεγμονώδους και προ-διαλυόμενης λιπιδικής λιποξίνης A4.

Η κετοπροφαίνη είναι μια ουσία που ανήκει στην ομάδα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ). Η κετοπροφαίνη έχει αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και αντυπερετικές

ιδιότητες. Δεν είναι γνωστές όλες οι πτυχές του μηχανισμού δράσης της. Οι επιδράσεις επιτυγχάνονται μερικώς με την αναστολή της σύνθεσης της προσταγλανδίνης και των λευκοτριενίων από την κετοπροφαίνη, που δρα στην κυκλοοξυγενάση και τη λιποξυγενάση αντίστοιχα. Ο σχηματισμός της βραδυκινίνης αναστέλλεται επίσης. Η κετοπροφαίνη αναστέλλει τη συσσωμάτωση των θρομβοκυττάρων.

Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Όταν συγχωρηγείται υποδόρια ως συνδυασμένο σκεύασμα, στα 2.5 mg τουλαθρομυκίνης/kg σ.β. η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στο πλάσμα ήταν περίπου 0,4 µg/ml. Αυτή επιτεύχθηκε 3 περίπου ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (T_{max}). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ακολουθήθηκαν από βραδεία μείωση της συστηματικής έκθεσης με εμφανή χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) 85 ώρες στο πλάσμα. Επιπλέον, μετά από υποδόρια ένεση του συνδυασμού τουλαθρομυκίνης- κετοπροφαίνης, η $AUC_{(0-t)}$ της τουλαθρομυκίνης έχει καταδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμη με την $AUC_{(0-t)}$ μετά από υποδόρια ένεση τουλαθρομυκίνης 100 mg/ml για τα βοοειδή. Ο συνδυασμός είχε ελαφρώς χαμηλότερη C_{max} για την τουλαθρομυκίνη και ο ρυθμός απορρόφησης μειώθηκε σε σύγκριση με τη χορήγηση των ενώσεων ξεχωριστά.

Σχετικά με την κετοπροφαίνη, μετά από χορήγηση του συνδυασμένου προϊόντος, στα 3 mg κετοπροφαίνης /kg σ.β. η φαρμακοκινητική της κετοπροφαίνης οδηγείται από κινητική «flip-flop». Η μέση C_{max} στο πλάσμα ήταν 2 µg/ml, η οποία επιτεύχθηκε στις 4 ώρες κατά μέσο όρο. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της κετοπροφαίνης κυριαρχείται από βραδεία απορρόφηση και εκτιμήθηκε στις 6,8 ώρες.

Επιπλέον, μετά από υποδόρια ένεση του συνδυασμού τουλαθρομυκίνης- κετοπροφαίνης, υπήρξε μια καθυστέρηση στην απορρόφηση, με χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση της κετοπροφαίνης, και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, συγκριτικά με την ουσία μόνη της.

Η κετοπροφαίνη στο συνδυασμένο προϊόν είναι ένα ρακεμικό μίγμα δύο εναντιομερών, S(+) και R (-). In-vitro μοντέλα υποδεικνύουν ότι το εναντιομερές S(+) είναι κατά 250 φορές ισχυρότερο από το εναντιομερές R(-). Έχει αναφερθεί ότι η αναστροφή της R- κετοπροφαίνης σε S- κετοπροφαίνη σε βοοειδή είναι 31% μετά από ενδοφλέβια έγχυση R- κετοπροφαίνης.

Μεγέθη συσκευασίας:

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα 1 φιαλίδιο των 50 ml

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα 1 φιαλίδιο των 100 ml

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα 1 φιαλίδιο των 250 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.