B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

1. Název veterinárního léčivého přípravku

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml injekční roztok pro skot

2. Složení

Jeden ml obsahuje:

Léčivé látky:

Tulathromycinum 100 mg

Ketoprofenum 120 mg

Pomocné látky:

Monothioglycerol 5 mg

Čirý bezbarvý až žlutý/zelenožlutý roztok. Neobsahuje viditelné částice.

3. Cílové druhy zvířat

Skot



4. Indikace pro použití

Léčba respiračního onemocnění skotu (BRD) spojeného s pyrexií a způsobeného mikroorganismy *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* a *Mycoplasma bovis* citlivými k tulathromycinu.

5. Kontraindikace

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku.

Nepoužívat současně s jinými makrolidy nebo linkosamidy.

Nepodávat zvířatům trpícím gastrointestinálními lézemi, hemoragickou diatézou, krevní dyskrazií nebo jaterním, renálním nebo srdečním onemocněním.

6. Zvláštní upozornění

Tento přípravek neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku.

Zvláštní upozornění:

Vyskytuje se zkřížená rezistence s jinými makrolidy. Nepodávejte současně s antimikrobiálními látkami s podobným mechanizmem účinku, jako jsou jiné makrolidy nebo linkosamidy.

Zvláštní opatření pro bezpečné použití u cílových druhů zvířat:

Přípravek by měl být použit na základě identifikace a testování citlivosti cílového patogenu/cílových patogenů. Pokud to není možné, měla by být léčba založena na epidemiologických informacích a znalosti citlivosti cílových bakterií na úrovni farmy nebo na místní/regionální úrovni.

Při použití přípravku je nutno vzít v úvahu oficiální, národní a místní pravidla antibiotické politiky. Jiný způsob použití přípravku, než je uveden v příbalové informaci, může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních na tulathromycin asnížit účinnost terapie ostatními makrolidy, linkosamidy a streptograminy skupiny B, z důvodu možné zkřížené rezistence (MLSB rezistence).

Vzhledem k tomu, že mnoho NSAID může vyvolávat gastrointestinální ulceraci, zejména u staršího skotu a mladých telat, je třeba se vyhnout současnému použití tohoto přípravku s jinými protizánětlivými léky (NSAID) nebo steroidními protizánětlivými léky (např. kortikosteroidy) během prvních 24 hodin léčby. Souběžná léčba NSAID a steroidními protizánětlivými přípravky by poté měla být pečlivě monitorována. Použití přípravku (obsahujícího ketoprofen) u starých zvířat nebo zvířat mladších než 6 týdnů by mělo vycházet z posouzení prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Nepoužívejte u zvířat, která jsou dehydratovaná či mají hypovolémii nebo hypotenzi vyžadující parenterální rehydrataci, neboť v těchto případech vzniká potenciální riziko renální toxicity.

Nepodávejte intraarteriálně ani intravenózně.

Zvláštní opatření pro osobu, která podává veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Tento veterinární léčivý přípravek může způsobovat hypersenzitivitu (alergii). Lidé se známou přecitlivělostí na tulathromycin, ketoprofen nebo nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem. V případě náhodného potřísnění pokožky omyjte ihned pokožku mýdlem a vodou.

Tento veterinární léčivý přípravek může způsobit nežádoucí účinky při dermální expozici a samopodání injekce. Zabraňte kontaktu s kůží a náhodnému sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem. V případě náhodného sebepoškození injekčně podaným přípravkem vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

NSAID, jako je ketoprofen, mohou mít vliv na plodnost a být škodlivé pro nenarozené dítě. Těhotné ženy, ženy, které mají v úmyslu otěhotnět, a muži, kteří plánují mít děti, by měli při zacházení s tímto veterinárním léčivým přípravkem postupovat velmi opatrně.

Tento veterinární léčivý přípravek dráždí oči. Zabraňte kontaktu s očima. V případě náhodného kontaktu s očima je ihned vypláchněte čistou vodou. Pokud podráždění přetrvává, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci praktickému lékaři.

Po použití si umyjte ruce.

Zvláštní opatření pro ochranu životního prostředí:

Neuplatňuje se.

Březost a laktace:

Laboratorní studie s tulathromycinem u potkanů a králíků nepodaly důkaz o teratogenním, fetotoxickém účinku nebo maternální toxicitě. Studie s ketoprofenem u laboratorních druhů (potkanů, myší a králíků) nepodaly důkaz o teratogenním účinku, nicméně byl pozorován vliv na fertilitu, maternální toxicitu a embryotoxicitu. O skupině NSAID a jiných inhibitorech prostaglandinů je známo, že mají nepříznivé účinky na březost a/nebo vývoj embrya a plodu. Nebyla stanovena bezpečnost kombinace tulathromycinu a ketoprofenu pro použití u cílového druhu během březosti a laktace. Použít pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce:

Nepoužívejte současně s jinými diuretiky, nefrotoxickými veterinárními léčivými přípravky nebo antikoagulanty.

Předávkování:

Po podání 3násobku a 5násobku doporučené dávky byly pozorovány přechodné známky bolestivosti v místě injekčního podání a/nebo otok, které v některých případech přetrvávaly až do 32. dne. Navíc byly pozorovány přechodné příznaky spojené s diskomfortem v místě injekčního podání (bolestivost), které zahrnovaly neklid, třesení hlavou, hrabání nohou po zemi a krátkodobé snížení příjmu krmiva. Po podání 3násobku a 5násobku doporučené dávky byly pozorovány mikroskopické slizniční eroze v pyloru slezu. Opakované podání může vést k žaludeční toxicitě. U skotu, který dostal 5násobek až 6násobek doporučené dávky, byla pozorována mírná degenerace myokardu.

Zvláštní omezení použití a zvláštní podmínky pro použití:

Neuplatňuje se.

Hlavní inkompatibility:

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

7. Nežádoucí účinky

Skot:

|  |
| --- |
| Velmi časté (> 1 zvíře / 10 ošetřených zvířat): |
| bolest v místě injekčního podání1zduření/otok v místě injekčního podání1,2reakce v místě injekčního podání2otok v místě injekčního podání2fibróza v místě injekčního podání2krvácení v místě injekčního podání2 |
| Velmi vzácné (< 1 zvíře / 10 000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení): |
| poruchy trávicího traktuporuchy ledvinhypersenzitivní reakce (např. anafylaxe, dušnost, kolaps)3 |

1 Může přetrvávat po dobu 32 dní po aplikaci.

2 Patomorfologické reakce v místě injekčního podání jsou přítomny přibližně po dobu 32 dní po aplikaci.

3 V případě takové alergické nebo anafylaktické reakce by měla být okamžitě podána vhodná symptomatická léčba.

Hlášení nežádoucích účinků je důležité. Umožňuje nepřetržité sledování bezpečnosti přípravku. Jestliže zaznamenáte jakékoliv nežádoucí účinky, a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, obraťte se prosím nejprve na svého veterinárního lékaře. Nežádoucí účinky můžete hlásit také držiteli rozhodnutí o registraci s využitím kontaktních údajů uvedených na konci této příbalové informace nebo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků: <http://www.uskvbl.cz/cs/farmakovigilance>

8. Dávkování pro každý druh, cesty a způsob podání

Subkutánní podání.

Jednorázové subkutánní podání 2,5 mg tulathromycinu/kg živé hmotnosti a 3 mg ketoprofenu/kg živé hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg živé hmotnosti). Při léčbě skotu nad 400 kg živé hmotnosti rozdělte dávku tak, aby na jedno místo nebylo aplikováno více než 10 ml.

9. Informace o správném podávání

K zajištění správného dávkování má být tělesná hmotnost stanovena co nejpřesněji, aby sepředešlo poddávkování.

Při jakémkoliv respiračním onemocnění se doporučuje léčit zvířata v počátečních stádiích onemocnění a zhodnotit odpověď na léčbu za 48 hodin po injekčním podání. Pokud klinické příznaky respiračního onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují nebo dojde k recidivě, měla by být léčba změněna s použitím jiného antibiotika a je třeba s léčbou pokračovat až do vymizení klinických příznaků. Pokud zvýšená tělesná teplota přetrvává 24 hodin po začátku léčby, musí příslušný veterinární lékař posoudit nutnost další antipyretické léčby.

Při současné léčbě skupiny zvířat se doporučuje zavést do uzávěru injekční lahvičky aspirační jehlu nebo použít dávkovací injekční automat, aby se předešlo nadměrnému propichování uzávěru. Po skončení ošetření aspirační jehlu odstraňte.

Uzávěr lze bezpečně propíchnout maximálně 20krát.

10. Ochranné lhůty

Maso: 50 dnů

Nepoužívat u skotu, jehož mléko je určeno pro lidskou spotřebu.

Nepoužívat během 2 měsíců před očekávaným porodem u březích zvířat určených pro produkci mléka pro lidskou spotřebu.

11. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Chraňte před mrazem.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na etiketě po Exp. Doba použitelnosti končí posledním dnem v uvedeném měsíci.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 56 dnů.

12. Zvláštní opatření pro likvidaci

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.

Všechen nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, likvidujte odevzdáním v souladu s místními požadavky a platnými národními systémy sběru.

Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte s vaším veterinárním lékařem nebo lékárníkem.

13. Klasifikace veterinárních léčivých přípravků

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. Registrační čísla a velikosti balení

96/047/20-C

Velikosti balení:

Kartónová krabička obsahující 1 injekční lahvičku o obsahu 50 ml

Kartónová krabička obsahující 1 injekční lahvičku o obsahu 100 ml

Kartónová krabička obsahující 1 injekční lahvičku o obsahu 250 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

15. Datum poslední revize příbalové informace

Únor 2023

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici v databázi přípravků Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktní údaje

Držitel rozhodnutí o registraci a kontaktní údaje pro hlášení podezření na nežádoucí účinky:

Zoetis Česká republika, s.r.o.

náměstí 14. října 642/17

150 00 Praha

Česká republika

Tel: +420 257 101 111

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.

Ctra. Camprodón s/n, Finca La Riba

17813 Vall de Bianya (Gerona)

ŠPANĚLSKO

17. Další informace

Farmakodynamika:

Tulathromycin je semi-syntetická makrolidová antimikrobiální látka, která pochází z fermentačního produktu. Odlišuje se od mnohých jiných makrolidů tím, že má dlouhotrvající účinek, který je částečně způsoben jeho třemi aminovými skupinami; proto je chemické označení podskupiny této látky triamilid.

Makrolidy jsou bakteriostaticky účinkující antibiotika, která inhibují nepostradatelnou biosyntézu bílkovin díky schopnosti selektivně se vázat na bakteriální ribozomální RNA. Působí tak, že stimulují disociaci peptidyl-tRNA z ribozomu během procesu translokace.

Tulathromycin má *in vitro* účinnost proti mikroorganismům *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* a *Mycoplasma bovis*, což jsou bakteriální patogeny nejčastěji spojené s respiračními onemocněními skotu. Zvýšené hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) byly zjištěny u některých izolátů *Histophilus somni*.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) stanovil hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) tulathromycinu proti *M. haemolytica*, *P. multocida* a *H. somni* bovinního respiratorního původu takto: ≤ 16 μg/ml citlivé a ≥ 64 μg/ml rezistentní. CLSI také zveřejnil mezní hodnoty pro tulathromycin založené na diskové difúzní metodě (CLSI dokument VET08, 4th ed, 2018). EUCAST ani CLSI nevytvořily standardní metody pro testování účinnosti antibakteriálních látek proti veterinárním druhům bakterií rodu *Mycoplasma*, a proto nebyla stanovena žádná interpretační kritéria.

Rezistence na makrolidy se může vyvinout mutacemi genů, které kódují ribozomální RNA (rRNA) nebo některé ribozomální proteiny, enzymatickou modifikací (metylace) cílového místa na 23S rRNA, čímž obvykle vzniká zkřížená rezistence s linkosamidy a streptograminy skupiny B (MLSB rezistence), enzymatickou inaktivací nebo efluxem makrolidů. MLSB rezistence může být konstitutivní nebo indukovaná. Rezistence patogenů způsobujících respirační onemocnění skotu (BRD)může být chromozomální nebo kódovaná plazmidem a může být přenosná, pokud je její mechanismus spojen s transpozony, plazmidy, integrativními a konjugativními elementy. Navíc plasticitu genomu *Mycoplasma* zvyšuje horizontální transfer velkých fragmentů chromozomů.

Kromě antimikrobiálních vlastností vykazoval tulathromycin v pokusných studiích také imunomodulační a protizánětlivý účinek. Tulathromycin spouští apoptózu (programovanou buněčnou smrt) v polymorfonukleárních buňkách (PMN; neutrofily) skotu a odstranění apoptotických buněk markrofágy. Snižuje tvorbu prozánětlivých mediátorů leukotrienu B4 a CXCL-8 a indukuje tvorbu protizánětlivého lipidu lipoxinu A4 podporujícího hojení zánětu.

Ketoprofen je látka, která patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID). Ketoprofen má protizánětlivé, analgetické a antipyretické vlastnosti. Nejsou známy všechny charakteristiky mechanismu jeho účinku. Ketoprofen částečně účinkuje inhibicí syntézy prostaglandinů a leukotrienů, neboť působí na enzymy cyklooxygenázu a lipoxygenázu v uvedeném pořadí. Tvorba bradykininu je také inhibována. Ketoprofen inhibuje agregaci trombocytů.

Farmakokinetika:

Po subkutánním podání kombinované formulace (při dávce 2,5 mg tulathromycinu/kg živé hmotnosti) byla maximální koncentrace (Cmax) v plazmě přibližně 0,4 μg/ml, čehož bylo dosaženo přibližně za 3 hodiny po podání dávky (Tmax). Maximální koncentrace byly následovány pomalým poklesem systémových koncentrací se zjevným poločasem eliminace (t1/2) v plazmě 85 hodin.

Dále se prokázalo, že po subkutánním podání kombinace tulathromycin-ketoprofen byla AUC(0-t) tulathromycinu bioekvivalentní s AUC(0-t) po subkutánním podání tulathromycinu 100 mg/ml pro skot. Kombinace měla mírně nižší Cmax tulathromycinu a oproti samostatnému podání obou látek byla mírně snížena rychlost absorpce.

Co se týče ketoprofenu, po podání kombinovaného přípravku, při 3 mg ketoprofenu/kg živé hmotnosti) se farmakokinetika ketoprofenu řídí tzv. flip-flop kinetikou. Průměrná hodnota Cmax v plazmě byla 2 μg/ml, což bylo v průměru dosaženo za 4 hodiny. Terminální poločas ketoprofenu určuje především pomalá absorpce a je odhadován na 6,8 hodiny.

Dále bylo po subkutánním podání kombinace tulathromycin-ketoprofen pozorováno zpoždění absorpce, s nižší maximální koncentrací ketoprofenu a delším poločasem eliminace ve srovnání s podáním látky samotné.

Ketoprofen v kombinovaném přípravku je racemická směs dvou enantiomerů, S(+) a R(-). Podle údajů získaných na modelech *in vitro* je S(+) enantiomer 250krát silnější než R(-) enantiomer. Uvádí se, že po intravenózním podání R-ketoprofenu u skotu činí inverze R-ketoprofenu na S-ketoprofen 31%.