

ANEXA I

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține:

Substanțe active:

Tulatromicină 100 mg
Ketoprofen 120 mg

Excipienți:

Compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți	Compoziția cantitativă, dacă această informație este esențială pentru administrarea corectă a produsului medicinal veterinar
Monotioglicerol	5 mg
Propilen glicol	
Acid citric (E-330)	
Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului)	
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)	
Pirolidonă	
Apă pentru preparate injectabile	

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

3. INFORMAȚII CLINICE

3.1 Specii țintă

Bovine

3.2 Indicații de utilizare pentru fiecare specie țintă

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

3.3 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 (vezi secțiunea 3.4).
Nu se administrează animalelor care suferă de leziuni gastrointestinale, diateză hemoragică, discrazie sanguină sau afecțiuni hepatice, renale sau cardiace.

3.4 Atenționări speciale

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.

3.5 Precauții speciale pentru utilizare

Acest produs medicinal veterinar nu conține niciun conservant antimicrobian.

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să se bazeze pe identificarea și testarea susceptibilității agentului (agenților) patogen (patogeni) 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 medicinal veterinar ar trebui să fie în conformitate cu politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Utilizarea produsului medicinal veterinar cu abatere de la instrucțiunile date în RCP poate crește prevalența bacteriilor rezistente la tulatromicină 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 ulcerații gastrointestinale, în special la bovine în vârstă și la viței tineri, utilizarea concomitentă a produsului medicinal veterinar 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 medicinal veterinar (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.

Injectările intraarteriale și intravenoase trebuie evitate.

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

- Acest produs medicinal veterinar poate provoca hipersensibilitate (alergie). Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la tulatromicină, 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-injectare. Aveți grijă să evitați contactul cu pielea și autoinjectarea accidentală. În caz de autoinjectare 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-vă mâinile după utilizare.

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Nu este cazul.

3.6 Evenimente adverse

Bovine:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	durere la locul injectării ¹ umflarea locului de injectare ^{1,2} reacție la locul injectării ² edem la locul injectării ² fibroza locului de injectare ² hemoragie la locul injectării ²
Foarte rare (<1 animal / 10 000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate):	tulburare a tractului digestiv tulburare renală reacții de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxie, dispnee, colaps) ³

¹ Poate persista până la 32 de zile după injectare.

² Reacțiile patomorfologice la locul injectării sunt prezente timp de aproximativ 32 de zile după injectare.

³ În cazul unei astfel de reacții alergice sau anafilactice, trebuie administrat imediat un tratament simptomatic adecvat.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței produsului medicinal veterinar. Rapoartele se trimit, de preferință prin medicul veterinar, fie deținătorului autorizației de comercializare sau reprezentantului local al acestuia, fie autorității naționale competente prin sistemul național de raportare. Pentru datele de contact respective, vezi și secțiunea 16 din prospect.

3.7 Utilizarea în timpul gestației, lactației sau a ouatului

Gestație și lactație:

Studiile de laborator cu tulatromicină 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 gestației și/sau dezvoltării embriofetale. Siguranța combinației de tulatromicină 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.

3.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune

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

3.9 Căi de administrare și doze

Utilizare 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. 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.

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

3.10 Simptome de supradozaj (și, după caz, proceduri de urgență și antidoturi)

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.

3.11 Restricții speciale de utilizare și condiții speciale de utilizare, inclusiv restricții privind utilizarea produselor medicinale veterinare antimicrobiene și antiparazitare, pentru a limita riscul de dezvoltare a rezistenței

Nu este cazul.

3.12 Perioade de așteptare

Carne 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.

4. INFORMAȚII FARMACOLOGICE

4.1 Codul ATCvet: QJ01FA99

4.2 Farmacodinamie

Tulatromicina 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 boala respiratorie bovină. 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 tulatromicină 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 a celulelor) și eliminarea celulelor apoptotice de către macrofage. Aceasta scade producția de leucotriene B4 și CXCL-8 mediatore 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 ciclooxygenazei și respectiv a lipoxigenazei. Formarea bradichininei este de asemenea inhibată. Ketoprofenul inhibă agregarea trombocitelor.

4.3 Farmacocinetică

Atunci când se administrează subcutanat în formularea combinată, la 2,5 mg tulatromicină / kg greutate corporală, concentrația maximă ($C_{\max}$) în plasmă a fost de aproximativ 0,4 $\mu\text{g/ml}$, aceasta s-a obținut la aproximativ 3 ore după administrare ($T_{\max}$). 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 $AUC_{(0-t)}$ de tulatromicină este bioechivalentă cu $AUC_{(0-t)}$ după injecția subcutanată de tulatromicină 100 mg/ml la bovine. Combinația a avut un $C_{\max}$ 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 $C_{\max}$ 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.

5. INFORMAȚII FARMACEUTICE

5.1 Incompatibilități majore

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

5.2 Termen de valabilitate

Termenul de valabilitate al produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani.
Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 56 zile.

5.3 Precauții speciale pentru depozitare

A nu se congela.

5.4 Natura și compoziția ambalajului primar

Flacon din sticlă de culoarea chihlimbarului, de tip I, cu un dop de cauciuc clorobutilic acoperit cu fluoropolimer și o capsă sigiliu din aluminiu.

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

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

5.5 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea acestor produse

Utilizați sistemele de returnare a produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile produsului medicinal veterinar respectiv.

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

6. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Zoetis Belgium SA

7. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

8. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări: 03.07.2020

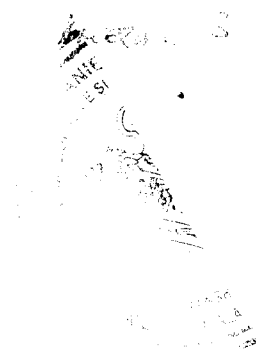
**9. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A REZUMATULUI CARACTERISTICILOR
PRODUSULUI**

10. CLASIFICAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în baza de date a Uniunii privind produsele.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL



A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON PENTRU 50 ml, 100 ml și 250 ml

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml
Ketoprofen 120 mg/ml

3. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

50 ml
100 ml
250 ml

4. SPECII ȚINTĂ

Bovine



5. INDICAȚII

6. CĂI DE ADMINISTRARE

Utilizare subcutanată.

7. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioada de așteptare:
Carne și organe: 50 zile.
Lapte: 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.

8. DATA EXPIRĂRII

Exp. {11/aaaa}
Perioada de valabilitate după desigilarea flaconului: 56 zile.
După desigilare se utilizează până la data:

9. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se congela.

10. MENȚIUNEA „A SE CITI PROSPECTUL ÎNAINTE DE UTILIZARE”

A se citi prospectul înainte de utilizare.

11. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

12. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

13. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Zoetis Belgium SA

14. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE COMERCIALIZARE

15. NUMĂRUL SERIEI

Lot{număr}:

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI DE 100 ml și 250 ml****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml

Ketoprofen 120 mg/ml

3. SPECII ȚINTĂ

Bovine

**4. CĂI DE ADMINISTRARE**

Utilizare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

5. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioada de așteptare:

Carne și organe: 50 zile.

Lapte: 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.

6. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După desigilare se utilizează în timp de 56 zile, până la data:

7. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se congela.

8. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Zoetis Belgium SA

9. NUMĂRUL SERIEI

Lot{număr}:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI**

ETICHETA FLACONULUI DE 50 ml

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Draxxin Plus



2. INFORMAȚII CANTITATIVE PRIVIND SUBSTANȚELE ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml

Ketoprofen 120 mg/ml

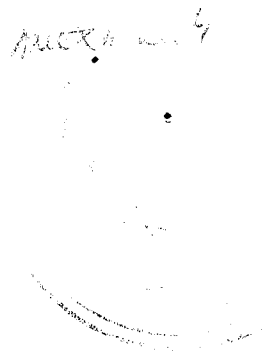
3. NUMĂRUL SERIEI

Lot{număr}:

4. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După desigilare se utilizează în timp de 56 zile, până la data:



B. PROSPECTUL

PROSPECTUL

1. Denumirea produsului medicinal veterinar

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

2. Compoziție

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.

3. Specii țintă

Bovine



4. Indicații de utilizare

Tratamentul bolii 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, discrazie sanguină sau afecțiuni hepatice, renale sau cardiace.

6. Atenționări speciale

Acest produs nu conține niciun conservant antimicrobian.

Atenționări speciale:

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 utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe identificarea și testarea susceptibilității agentului (agenților) patogen (patogeni) 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 tulatromicină 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.

Injectiile intraarteriale și intravenoase 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 tulatromicină, 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 autoinjectarea accidentală. În caz de autoinjectare 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-vă mâinile după utilizare.

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Nu este cazul.

Gestație și lactație:

Studiile de laborator cu tulatromicină 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 gestației și/sau dezvoltării embrionare. Siguranța combinației de tulatromicină 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:

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.

Restricții speciale de utilizare și condiții speciale de utilizare:

Nu este cazul.

Incompatibilități majore:

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

7. Evenimente adverse

Bovine:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):
durere la locul injectării ¹ umflarea locului de injectare ^{1,2} reacție la locul injectării ² edem la locul injectării ² fibroza locului de injectare ² hemoragie la locul injectării ²
Foarte rare (<1 animal / 10 000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate):
tulburare a tractului digestiv tulburare renală reacții de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxie, dispnee, colaps) ³

¹ Poate persista până la 32 de zile după injectare.

² Reacțiile patomorfologice la locul injectării sunt prezente timp de aproximativ 32 de zile după injectare.

³ În cazul unei astfel de reacții alergice sau anafilactice, trebuie administrat imediat un tratament simptomatic adecvat.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței unui produs. Dacă observați orice reacții adverse, chiar și cele care nu sunt deja enumerate în acest prospect, sau credeți că medicamentul nu a avut efect, vă rugăm să contactați mai întâi medicul veterinar. De asemenea, puteți raporta evenimente adverse către deținătorul autorizației de comercializare folosind datele de contact de la sfârșitul acestui prospect sau prin sistemul național de raportare: farmacovigilenta@ansvsa.ro, icbmrv@icbmrv.ro.

8. Doze pentru fiecare specie, căi de administrare și metode de administrare

Utilizare 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. Perioade de așteptare

Carne 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.

Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 56 zile.

12. Precauții speciale pentru eliminare

Utilizați sistemele de returnare a produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile.

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

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

13. Clasificarea produselor medicinale veterinare

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

14. Numerele autorizațiilor de comercializare și dimensiunile ambalajelor

Numerele autorizațiilor de comercializare:

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

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

15. Data ultimei revizuirii a prospectului

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în baza de date a Uniunii privind produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/ro>).

16. Date de contact

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 (Gerona)

SPANIA

Reprezentanți locali și date de contact pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate:

Zoetis România S.R.L.

Expo Business Park, Strada Aviator Popișteanu 54A, Clădirea 2, Etaj 1-3, Sectorul 1,

București, 012095 – România

Tel: +40785019479

17. Alte informații

Farmacodinamie:

Tulatromicina 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 boala respiratorie bovină. 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 tulatromicină 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 mediatore 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.

Farmacocinetică:

Atunci când se administrează subcutanat în formularea combinată, la 2,5 mg tulatromicină / kg greutate corporală, concentrația maximă ($C_{\max}$) în plasmă a fost de aproximativ $0,4 \mu\text{g/ml}$, aceasta s-a obținut la aproximativ 3 ore după administrare ($T_{\max}$). 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 $AUC_{(0-t)}$ de tulatromicină este bioechivalentă cu $AUC_{(0-t)}$ după injecția subcutanată de tulatromicină 100 mg/ml la bovine. Combinația a avut un $C_{\max}$ 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 $C_{\max}$ 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.