

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje:

Léčivé látky:

Tulathromycinum 100 mg

Ketoprofenum 120 mg

POMOCNÉ LÁTKY:

Monothioglycerol 5 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Skot.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

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

4.3 Kontraindikace

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

Nepoužívat současně s jinými makrolidy nebo linkosamidy (viz bod 4.4).

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

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

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

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Tento přípravek neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku.

Zvláštní opatření pro použití u 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 antimikrobiální politiky. Jiný způsob použití přípravku, než je uveden v souhrnu údajů o přípravku, může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních na tulathromycin a snížit účinnost terapie ostatními makrolidy, linkosamidy a streptograminy skupiny B, z důvodu možné zkřížené rezistence (MLS_B rezistence).

Vzhledem k tomu, že mnoho NSAID může vyvolávat gastrointestinální vředy, 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 určené osobám, které podávají 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 samopodání injekce 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.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Subkutánní podání přípravku vyvolává velmi často přechodné bolestivé reakce a lokální otok v místě injekčního podání, které mohou přetrvávat až 32 dní. Patomorfologické reakce v místě injekčního podání (včetně reverzibilních změn jako je překrvení, otok, fibróza a krvácení) jsou přítomny přibližně po dobu 32 dní po aplikaci.

Stejně jako u všech NSAID, kvůli účinku způsobujícímu inhibici syntézy prostaglandinů, je možné, že u některých jedinců se vyskytne žaludeční nebo renální intolerance.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Laboratorní studie s tulathromycinem u potkanů a králíků nepodaly důkaz o teratogenním, fetotoxickém účinku nebo maternální toxicitě. Studie s ketoprofenem u laboratorních druhů (potkanů, myši a

králíků) nepodaly důkaz o teratogenním účinku, nicméně byl pozorován vliv na fertilitu, maternální toxicitu a embryotoxicitu. O skupině NSAID a jiných inhibitech 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.

4.8 Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce

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

4.9 Podávané množství 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. K zajištění správného dávkování má být živá hmotnost stanovena co nejpřesněji, aby se předešlo poddávkování.

Při jakémkoliv respiračním onemocnění se doporučuje léčit zvířata v počátečních stádiích onemocnění a zhodnotit odpověď na léčbu za 48 hodin po 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.

Uzávěr lze bezpečně propíchnout maximálně 20krát. Při současné léčbě skupiny zvířat se doporučuje zavést do uzávěru injekční lahvičky aspirační jehlu nebo použít dávkovací injekční automat, aby se předešlo nadměrnému propíchování uzávěru. Po skončení ošetření aspirační jehlu odstraňte.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

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.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: makrolidy, kombinace s jinými látkami.
ATCvet kód: QJ01FA99.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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 působící 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: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ citlivé a $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ rezistentní. CLSI také zveřejnil hraniční 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 (MLS_B rezistence), enzymatickou inaktivací nebo efluxem makrolidů. MLS_B 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; neutrofilů) skotu a odstranění apoptotických buněk makrofágy. 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. Tvorba bradykininu je také inhibována. Ketoprofen inhibuje agregaci trombocytů.

5.2 Farmakokinetické údaje

Po subkutánním podání kombinované formulace, při dávce 2,5 mg tulathromycinu/kg živé hmotnosti, byla maximální koncentrace (C_{max}) v plazmě přibližně 0,4 $\mu\text{g/ml}$, čehož bylo dosaženo přibližně za 3 hodiny po podání dávky (T_{max}). Maximální koncentrace byly následovány pomalým poklesem systémových koncentrací se zjevným poločasem eliminace ($t_{1/2}$) 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 C_{max} 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 C_{max} v plazmě byla 2 $\mu\text{g/ml}$, 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%.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monothioglycerol

Propylenglykol

Kyselina citronová (E 330)

Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (*pro úpravu pH*)

Hydroxid sodný (*pro úpravu pH*)

Pyrrolidon

Voda pro injekci

6.2 Hlavní inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 56 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Jantarová skleněná injekční lahvička typu I se zátkou z chlorobutylové pryže pokrytou fluoropolymerem a hliníkovou pertlí.

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.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechn nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zoetis Česká republika, s.r.o.

náměstí 14. října 642/17
150 00 Praha 5
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

96/047/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. 6. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Červen 2020

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

