SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje:

**Účinné látky:**

Tulatromycinum 100 mg

Ketoprofenum 120 mg

# Pomocné látky:

|  |  |
| --- | --- |
| **Kvalitatívne zloženie pomocných látok a iných zložiek** | **Kvantitatívne zloženie, ak sú tieto informácie dôležité pre správne podanie veterinárneho lieku** |
| Monotioglycerol | 5 mg |
| Propylénglykol |  |
| Kyselina citrónová (E-330) |  |
| Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH) |  |
| Hydroxid sodný (na úpravu pH) |  |
| Pyrolidón |  |
| Voda na injekciu |  |

Číry, bezfarebný až žltý/zelenožltý roztok. Bez viditeľných častíc.

3. KLINICKÉ ÚDAJE

3.1 Cieľové druhy

Hovädzí dobytok.

3.2 Indikácie na použitie pre každý cieľový druh

Liečba respiračného ochorenia hovädzieho dobytka (BRD) súvisiaceho s pyrexiou vyvolanou baktériami *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* a *Mycoplasma bovis* citlivými na tulatromycín.

3.3 Kontraindikácie

Nepoužívať v prípadoch precitlivenosti na účinné látky alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať súčasne s inými makrolidmi alebo linkosamidmi (pozri časť 3.4).

Nepoužívať u zvierat trpiacich gastrointestinálnymi léziami, hemoragickou diatézou, krvnou dyskráziou alebo ochorením pečene, obličiek alebo srdca.

3.4 Osobitné upozornenia

Vyskytuje sa skrížená rezistencia v kombinácii s inými makrolidmi. Nepodávajte súčasne s antimikrobiálnými látkami s podobným mechanizmom účinku, ako sú iné makrolidy alebo linkosamidy.

3.5 Osobitné opatrenia na používanie

Tento veterinárny liek neobsahuje žiadnu antimikrobiálnu konzervačnú látku.

Osobitné opatrenia na bezpečné používanie u cieľových druhov:

Používanie veterinárneho lieku by malo vychádzať z identifikácie a testu citlivosti cieľového patogénu (patogénov). Ak to nie je možné, liečba má vychádzať z epidemiologických informácií a poznatkov o citlivosti cieľových baktérií na úrovni farmy alebo na miestnej/regionálnej úrovni. Veterinárny liek sa má používať v súlade s oficiálnymi, národnými a regionálnymi zásadami pre antimikrobiálne látky.

Použitie veterinárneho lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku môže viesť k zvýšeniu prevalencie baktérií rezistentných voči tulatromycínu a k zníženiu účinnosti liečby inými makrolidmi, linkosamidmi a streptogramínmi typu B v dôsledku potenciálnej skríženej rezistencie (MLSB rezistencia).

Keďže mnohé NSAID majú potenciál vyvolať gastrointestinálne ulcerácie, a to najmä u staršieho hovädzieho dobytka a mladých teliat, je potrebné sa vyhnúť používaniu veterinárneho lieku súbežne s inými protizápalovými liekmi (NSAID) alebo steroidnými protizápalovými liekmi (napr. kortikosteroidmi) počas prvých 24 hodín liečby. Súčasná liečba NSAID a steroidnými protizápalovými liekmi by potom mala byť starostlivo monitorovaná. Použitie veterinárneho lieku (ktorý obsahuje ketoprofén) u starých zvierat alebo zvierat mladších ako 6 týždňov by sa malo zakladať na zhodnotení prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

Nepoužívajte u dehydrovaných, hypovolemických alebo hypotenzných zvierat, ktoré si vyžadujú parenterálnu rehydratáciu, pretože môže hroziť riziko vzniku renálnej toxicity.

Vyhýbajte sa intraarteriálnemu a intravenóznemu injekčnému podaniu.

Osobitné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

* Tento vterinárny liek môže spôsobiť precitlivenosť (alergiu). Ľudia so známou precitlivenosťou na tulatromycín, ketoprofén alebo nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) by sa mali vyhnúť kontaktu s veterinárnym liekom. V prípade náhodného poliatia kože umyte okamžite kožu mydlom a vodou.
* Tento veterinárny liek môže spôsobiť nežiaduce účinky pri dermálnej expozícii a samoinjikovaní. Dávajte pozor, aby nedošlo ku kontaktu s kožou a náhodnému samoinjikovaniu. V prípade náhodného samoinjikovania ihneď vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte lekárovi písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.
* NSAID, ako je ketoprofén, môžu mať vplyv na plodnosť a byť škodlivé pre nenarodené dieťa. Pri manipulácii s týmto veterinárnym liekom by mali byťveľmi opatrné tehotné ženy, ženy, ktoré majú v úmysle otehotnieť a muži, ktorí majú v úmysle počať dieťa.
* Tento veterinárny liek dráždi oči. Vyhýbajte sa kontaktu s očami. Ak dôjde k náhodnému kontaktu s očami, okamžite vypláchnite oči čistou vodou. Ak podráždenie neustúpi, vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte lekárovi písomnú informáciu pre používateľov.
* Po použití si umyte ruky.

Osobitné opatrenia na ochranu životného prostredia:

Neuplatňujú sa.

3.6 Nežiaduce účinky

Hovädzí dobytok:

|  |  |
| --- | --- |
| Veľmi časté(u viac ako 1 z 10 liečených zvierat): | bolesť v mieste podania injekcie1zdurenie/opuch v mieste podania injekcie1,2reakcia v mieste podania injekcie2opuch v mieste podania injekcie2fibróza v mieste podania injekcie2krvácanie v mieste podania injekcie2 |
| Veľmi zriedkavé(u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení): | ťažkosti s tráviacim traktomrenálne ťažkostihypersenzitívne reakcie (napr. anafylaxia, dýchavičnosť, kolaps)3 |

1 Môže pretrvávať po dobu 32 dní po aplikácii.

2 Patomorfologické reakcie v mieste podania injekcie sú prítomné približne po dobu 32 dní od podania injekcie.

3 Vprípade takejto alergickej alebo anafylaktickej reakcie sa má ihneď podať vhodná symptomatická liečba.

Hlásenie nežiaducich účinkov je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie bezpečnosti veterinárneho lieku. Hlásenia sa majú zasielať prednostne prostredníctvom veterinárneho lekára buď držiteľovi rozhodnutia o registrácii alebo jeho miestnemu zástupcovi, alebo príslušnému národnému orgánu prostredníctvom národného systému hlásenia. Príslušné kontaktné údaje sa nachádzajú aj v časti 16 písomnej informácie pre používateľov.

3.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Gravidita a laktácia:

Laboratórne štúdie tulatromycínu u potkanov a králikov nedokázali žiadne teratogénne, fetotoxické, maternotoxické účinky. Štúdie ketoprofénu u laboratórnych druhov (potkany, myši a králiky) nedokázali žiadne teratogénne účinky, ale pozoroval sa vplyv na fertilitu, maternálnu toxicitu a embryotoxicitu. Pri NSAID a iných inhibítoroch prostaglandínov sú známe nežiaduce účinky danej triedy na graviditu a/alebo embryofetálny vývin. Nebola stanovená bezpečnosť kombinácie tulatromycínu a ketoprofénu počas gravidity a laktácie u cieľového druhu. Použiť len po zhodnotení prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

3.8 Interakcie s inými liekmi a ďalšie formy interakcií

Nepoužívajte súbežne s inými diuretikami, nefrotoxickými veterinárnymi liekmi ani s antikoagulantmi.

3.9 Cesty podania a dávkovanie

Subkutánne použitie.

Jediná subkutánna injekcia 2,5 mg tulatromycínu/kg živej hmotnosti a 3 mg ketoprofénu/kg živej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg živej hmotnosti). Pri liečbe hovädzieho dobytka so živou hmotnosťou viac ako 400 kg rozdeľte dávku tak, aby sa v jednom mieste injekčne podalo najviac 10 ml. Aby sa zaistilo správne dávkovanie a aby sa predišlo poddávkovaniu, živá hmotnosť musí byť stanovená čo najpresnejšie.

Pri akomkoľvek respiračnom ochorení sa odporúča liečiť zvieratá v počiatočných štádiách ochorenia a zhodnotiť odpoveď na liečbu do 48 hodín od injekčného podania. Ak klinické príznaky respiračného ochorenia pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo ak dôjde k relapsu, liečba sa musí zmeniť za použitia iného antibiotika a je potrebné v nej pokračovať až do vymiznutia klinických príznakov. Ak zvýšená telesná teplota pretrváva 24 hodín po začiatku liečby, musí zodpovedný veterinárny lekár posúdiť potrebu ďalšej antipyretickej liečby.

Zátka môže byť bezpečne prepichnutá až 20-krát. Pri súčasnej skupinovej liečbe zvierat použite jednu aspiračnú ihlu vpichnutú do zátky injekčnej liekovky alebo injekčný automat, aby nedošlo k nadmernému prepichovaniu zátky. Po liečbe sa aspiračná ihla musí odstrániť.

3.10 Príznaky predávkovania (a ak je to potrebné, núdzové postupy, antidotá)

Pri podaní 3- a 5-násobku odporúčanej dávky boli pozorované prechodné bolesti v mieste podania injekcie a/alebo opuch, ktoré v niektorých prípadoch trvali až 32 dní. Okrem toho boli pozorované prechodné prejavy súvisiace s ťažkosťami (bolesť) v mieste podania injekcie a patrili k ním nepokoj, trasenie hlavy, hrabanie končatinou po zemi a krátkodobé zníženie príjmu krmiva. Pri podaní 3- a 5-násobku odporúčanej dávky boli pozorované mikroskopické erózie mukózy pyloru slezu. Opakované podanie môže viesť k žalúdočnej toxicite. Pri podávaní 5- až 6-násobku odporúčanej dávky bola u hovädzieho dobytka pozorovaná mierna degenerácia myokardu.

3.11 Osobitné obmedzenia používania a osobitné podmienky používania vrátane obmedzení používania antimikrobiálnych a antiparazitických veterinárnych liekov s cieľom obmedziť riziko vzniku rezistencie

Neuplatňujú sa.

3.12 Ochranné lehoty

Mäso a vnútornosti: 50 dní.

Nie je povolené použitie u zvierat produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu.

Nepoužívať u gravidných zvierat, ktoré sú určené na produkciu mlieka na ľudskú spotrebu, počas 2 mesiacov pred očakávaným pôrodom.

4. FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE

4.1 ATCvet kód: QJ01FA99.

4.2 Farmakodynamika

Tulatromycín je semi-syntetická makrolidová antimikrobiálna látka, ktorá pochádza z fermentačného produktu. Odlišuje sa od mnohých iných makrolidov v tom, že má dlhotrvajúci účinok, ktorý je čiastočne spôsobený jeho tromi amínovými skupinami, preto dostal chemické podskupinové označenie triamilid.

Makrolidy sú bakteriostaticky účinkujúce antibiotiká a inhibujú nepostrádateľnú biosyntézu bielkovín vďaka ich schopnosti selektívne sa viazať na bakteriálnu ribozomálnu RNA. Pôsobia prostredníctvom stimulácie disociácie peptidyl-tRNA z ribozómu počas procesu translokácie.

Tulatromycín preukazuje *in vitro* účinnosť proti *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* a *Mycoplasma bovis*, bakteriálnym patogénom najčastejšie súvisiacim s respiračným ochorením hovädzieho dobytka. Pri niektorých izolátoch *Histophilus somni* boli zistené zvýšené hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC).

Inštitút pre klinické a laboratórne normy (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) stanovil limitné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) tulatromycínu proti *M. haemolytica*, *P. multocida* a *H. somni* bovinného respiratórneho pôvodu takto: ≤ 16 µg/ml citlivé a ≥ 64 µg/ml rezistentné. CLSI tiež zverejnil limity pre tulatromycín založené na diskovej difúznej metóde (CLSI dokument VET08, 4th ed, 2018). EUCAST ani CLSI nevyvinula štandardné metódy testovania antibakteriálnych látok proti veterinárnym druhom *Mycoplasma*, a preto neboli stanovené žiadne interpretačné kritériá.

Rezistencia voči makrolidom sa môže vyvinúť mutáciami génov, ktoré kódujú ribozomálnu RNA (rRNA) alebo niektoré ribozomálne proteíny, enzymatickou modifikáciou (metyláciou) cieľového miesta 23S rRNA, čím zvyčajne vzniká skrížená rezistencia v kombinácii s linkosamidmi a streptogramínmi typu B (MLSB rezistencia), enzymatickou inaktiváciou alebo makrolidovým efluxom. MLSB rezistencia môže byť konštitutívna alebo indukovaná. Rezistencia u patogénov BRDmôže byť chromozomálna alebo kódovaná plazmidom a môže byť prenosná, ak súvisí s transpozónmi, plazmidmi, integračnými a konjugačnými prvkami. Navyše plasticitu genómu mykoplazmy zvyšuje horizontálny transfer veľkých chromozomálnych fragmentov.

Okrem svojich antimikrobiálnych vlastností tulatromycín preukazuje účinky na moduláciu imunity a protizápalové účinky v experimentálnych štúdiách. V bovinných polymorfonukleárnych bunkách (PMN; neutrofily) tulatromycín podporuje apoptózu (riadené usmrcovanie buniek) a odstránenie apoptotických buniek makrofágmi. Znižuje tvorbu prozápalových mediátorov leukotriénu B4 a CXCL-8 a vyvoláva tvorbu protizápalového lipidu lipoxínu A4 podporujúceho hojenie zápalu.

Ketoprofén je látka patriaca do skupiny nesteroidných protizápalových liečiv (NSAID). Ketoprofén má protizápalové, analgetické a antipyretické vlastnosti. Nie sú známe všetky aspekty jeho mechanizmu účinku. Účinky sa čiastočne dosahujú inhibíciou syntézy prostaglandínov a leukotriénov ketoprofénom pôsobiacim na cyklooxygenázu a lipoxygenázu v príslušnom poradí. Tvorba bradykinínu je tiež inhibovaná. Ketoprofén inhibuje agregáciu trombocytov.

4.3 Farmakokinetika

Po subkutánnom súbežnom podaní kombinovaného zloženia (pri 2,5 mg tulatromycínu/kg telesnej hmotnosti) bola maximálna koncentrácia (Cmax) v plazme približne 0,4 µg/ml dosiahnutá približne po 3 hodinách od podania dávky (Tmax). Po maximálnych koncentráciách nasledoval pomalý pokles systémovej expozície so zdanlivým polčasom eliminácie v plazme (t1/2) 85 hodín.

Okrem toho po subkutánnom injekčnom podaní kombinácie tulatromycínu a ketoprofénu sa preukázalo, že hodnota AUC(0-t) tulatromycínu je bioekvivalentná hodnote AUC(0-t) po subkutánnom injekčnom podaní 100 mg/ml tulatromycínu u hovädzieho dobytka. Kombinácia mala mierne nižšiu hodnotu Cmax tulatromycínu a rýchlosť absorpcie sa znížila v porovnaní s podávaním zlúčenín samostatne.

Čo sa týka ketoprofénu, po podaní kombinovaného lieku (pri 3 mg ketoprofénu/kg telesnej hmotnosti) sa farmakokinetika riadi kinetikou „flip-flop“. Priemerná hodnota Cmax v plazme bola 2 µg/ml, ktorá sa dosiahla v priemere po 4 hodinách. Terminálny polčas ketoprofénu je najmä dôsledkom pomalej absorpcie a odhaduje sa na 6,8 hodín.

Okrem toho po subkutánnom injekčnom podaní kombinácie tulatromycínu a ketoprofénu bolo pozorované oneskorenie absorpcie, s nižšou maximálnou koncentráciou ketoprofénu, a dlhší polčas eliminácie v porovnaní so samotnou zlúčeninou.

Ketoprofén v kombinovanom lieku je racemická zmes dvoch enantiomérov, S(+) a R(–). Podľa *in vitro* modelov je enantiomér S(+)250-krát silnejší ako enantiomér R(–). Po intravenóznom podaní
R- ketoprofénu bola u hovädzieho dobytka pozorovaná 31 % inverzia R‑ketoprofénu na S-ketoprofén.

5. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

5.1 Závažné inkompatibility

Z dôvodu chýbania štúdií kompatibility sa tento veterinárny liek nesmie miešať s inými veterinárnymi liekmi.

5.2 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 2 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 56 dní.

5.3 Osobitné upozornenia na uchovávanie

Chrániť pred mrazom.

5.4 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Žltohnedé sklenené injekčné liekovky typu I s chlórbutylovou gumenou zátkou pokrytou fluóropolymérom a s hliníkovým uzáverom.

Veľkosti balení:

Škatuľa obsahujúca 1 injekčnú liekovku s objemom 50 ml.

Škatuľa obsahujúca 1 injekčnú liekovku s objemom 100 ml.

Škatuľa obsahujúca 1 injekčnú liekovku s objemom 250 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

5.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov.

Pri likvidácii nepoužitého veterinárneho lieku alebo jeho odpadového materiálu sa riaďte systémom spätného odberu v súlade s miestnymi požiadavkami a národnými zbernými systémami platnými pre daný veterinárny liek.

Lieky sa nesmú likvidovať prostredníctvom odpadovej vody ani odpadu v domácnostiach.

6. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zoetis Česká republika, s.r.o.

7. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

96/026/DC/20-S

8. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 05/08/2020

9. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

02/2023

10. KLASIFIKÁCIA VETERINÁRNEHO LIEKU

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

Podrobné informácie o veterinárnom lieku sú dostupné v databáze liekov Únie

(<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA NA 50 ml, 100 ml a 250 ml**

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok

2. OBSAH ÚČINNÝCH LÁTOK

Tulathromycinum 100 mg/ml

Ketoprofenum 120 mg/ml

3. VEĽKOSŤ BALENIA

50 ml

100 ml

250 ml

4. CIEĽOVÉ DRUHY

Hovädzí dobytok

 

5. INDIKÁCIE

6. CESTY PODANIA

Subkutánne použitie.

7. OCHRANNÉ LEHOTY

Ochranná lehota:

Mäso a vnútornosti: 50 dní

Mlieko: Nie je povolené použitie u zvierat produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu. Nepoužívať u gravidných zvierat, ktoré sú určené na produkciu mlieka na ľudskú spotrebu, počas 2 mesiacov pred očakávaným pôrodom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp {mesiac/rok}

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 56 dní.

Po prvom prepichnutí zátky použiť do:

9. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Chrániť pred mrazom.

10. OZNAČENIE „PRED POUŽITÍM SI PREČÍTAJTE PÍSOMNÚ INFORMÁCIU PRE POUŽÍVATEĽOV“

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

11. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“

Len pre zvieratá.

12. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

13. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zoetis Česká republika, s.r.o.

14. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

96/026/DC/20-S

15. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA S OBJEMOM 100 ml a 250 ml

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok

2. OBSAH ÚČINNÝCH LÁTOK

Tulathromycinum 100 mg/ml

Ketoprofenum 120 mg/ml

3. CIEĽOVÉ DRUHY

Hovädzí dobytok



4. CESTY PODANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

5. OCHRANNÉ LEHOTY

Ochranná lehota:

Mäso a vnútornosti: 50 dní

Mlieko: Nie je povolené použitie u zvierat produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu. Nepoužívať u gravidných zvierat, ktoré sú určené na produkciu mlieka na ľudskú spotrebu, počas 2 mesiacov pred očakávaným pôrodom.

6. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp {mesiac/rok}

Po prvom prepichnutí zátky použiť do 56 dní, do:

7. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Chrániť pred mrazom.

8. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zoetis Česká republika, s.r.o.

9. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**50 ml INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Draxxin Plus



2. KVANTITATÍVNE ÚDAJE O ÚČINNÝCH LÁTKACH

Tulathromycinum 100 mg/ml

Ketoprofenum 120 mg/ml

3. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

4. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp. {mesiac/rok}

Po prvom prepichnutí zátky použiť do 56 dní, do:

**PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

1. Názov veterinárneho lieku

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok

2. Zloženie

Každý ml obsahuje:

Účinné látky:

Tulathromycinum 100 mg

Ketoprofenum 120 mg

Pomocné látky:

Monothioglycerolum 5 mg

Číry, bezfarebný až žltý/zelenožltý roztok. Bez viditeľných častíc.

3. Cieľové druhy

Hovädzí dobytok



4. Indikácie na použitie

Liečba respiračného ochorenia hovädzieho dobytka (BRD) súvisiaceho s pyrexiou vyvolanou baktériami *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* a *Mycoplasma bovis* citlivými na tulatromycín.

5. Kontraindikácie

Nepoužívať v prípadoch precitlivenosti na účinné látky alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať súčasne s inými makrolidmi alebo linkosamidmi.

Nepoužívať u zvierat trpiacich gastrointestinálnymi léziami, hemoragickou diatézou, krvnou dyskráziou alebo ochorením pečene, obličiek alebo srdca.

6. Osobitné upozornenia

Tento liek neobsahuje žiadnu antimikrobiálnu konzervačnú látku.

Osobitné upozornenia:

Vyskytuje sa skrížená rezistencia v kombinácii s inými makrolidmi. Nepodávajte súčasne s antimikrobiálnými látkami s podobným mechanizmom účinku, ako sú iné makrolidy alebo linkosamidy.

Osobitné opatrenia na používanie u cieľových druhov:

Používanie lieku by malo vychádzať z identifikácie a testu citlivosti cieľového patogénu (patogénov). Ak to nie je možné, liečba má vychádzať z epidemiologických informácií a poznatkov o citlivosti cieľových baktérií na úrovni farmy alebo na miestnej/regionálnej úrovni. Liek sa má používať v súlade s oficiálnymi, národnými a regionálnymi zásadami pre antimikrobiálne látky. Použitie lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v písomnej informácii pre používateľov môže viesť k zvýšeniu prevalencie baktérií rezistentných voči tulatromycínu a k zníženiu účinnosti liečby inými makrolidmi, linkosamidmi a streptogramínmi typu B v dôsledku potenciálnej skríženej rezistencie (MLSB rezistencia).

Keďže mnohé NSAID majú potenciál vyvolať gastrointestinálne ulcerácie, a to najmä u staršieho hovädzieho dobytka a mladých teliat, je potrebné sa vyhnúť používaniu lieku súbežne s inými protizápalovými liekmi (NSAID) alebo steroidnými protizápalovými liekmi (napr. kortikosteroidmi) počas prvých 24 hodín liečby. Súčasná liečba NSAID a steroidnými protizápalovými liekmi by potom mala byť starostlivo monitorovaná. Použitie lieku (ktorý obsahuje ketoprofén) u starých zvierat alebo zvierat mladších ako 6 týždňov by sa malo zakladať na zhodnotení prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

Nepoužívajte u dehydrovaných, hypovolemických alebo hypotenzných zvierat, ktoré si vyžadujú parenterálnu rehydratáciu, pretože môže hroziť riziko vzniku renálnej toxicity.

Vyhýbajte sa intraarteriálnemu a intravenóznemu injekčnému podaniu.

Osobitné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

Tento vterinárny liek môže spôsobiť precitlivenosť (alergiu). Ľudia so známou precitlivenosťou na tulatromycín, ketoprofén alebo nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) by sa mali vyhnúť kontaktu s veterinárnym liekom. V prípade náhodného poliatia kože umyte okamžite kožu mydlom a vodou.

Tento veterinárny liek môže spôsobiť nežiaduce účinky pri dermálnej expozícii a samoinjikovaní. Dávajte pozor, aby nedošlo ku kontaktu s kožou a náhodnému samoinjikovaniu. V prípade náhodného samoinjikovania ihneď vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte lekárovi písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

NSAID, ako je ketoprofén, môžu mať vplyv na plodnosť a byť škodlivé pre nenarodené dieťa. Pri manipulácii s týmto veterinárnym liekom by mali byť veľmi opatrné tehotné ženy, ženy, ktoré majú v úmysle otehotnieť a muži, ktorí majú v úmysle počať dieťa. Tento veterinárny liek dráždi oči. Vyhýbajte sa kontaktu s očami. Ak dôjde k náhodnému kontaktu s očami, okamžite vypláchnite oči čistou vodou. Ak podráždenie neustúpi, vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte lekárovi písomnú informáciu pre používateľov.

Po použití si umyte ruky.

Osobitné opatrenia na ochranu životného prostredia:

Neuplatňujú sa.

Gravidita a laktácia:

Laboratórne štúdie tulatromycínu u potkanov a králikov nedokázali žiadne teratogénne, fetotoxické, maternotoxické účinky. Štúdie ketoprofénu u laboratórnych druhov (potkany, myši a králiky) nedokázali žiadne teratogénne účinky, ale pozoroval sa vplyv na fertilitu, maternálnu toxicitu a embryotoxicitu. Pri NSAID a iných inhibítoroch prostaglandínov sú známe nežiaduce účinky danej triedy na graviditu a/alebo embryofetálny vývin. Nebola stanovená bezpečnosť kombinácie tulatromycínu a ketoprofénu počas gravidity a laktácie u cieľového druhu. Použiť len po zhodnotení prínosu/rizika zodpovedným veterinárnym lekárom.

Interakcie s inými liekmi a ďalšie formy interakcií:

Nepoužívajte súbežne s inými diuretikami, nefrotoxickými veterinárnymi liekmi ani s antikoagulantmi.

Predávkovanie:

Pri podaní 3- a 5-násobku odporúčanej dávky boli pozorované prechodné bolesti v mieste podania injekcie a/alebo opuch, ktoré v niektorých prípadoch trvali až 32 dní. Okrem toho boli pozorované prechodné prejavy súvisiace s ťažkosťami (bolesť) v mieste podania injekcie a patrili k ním nepokoj, trasenie hlavy, hrabanie končatinou po zemi a krátkodobé zníženie príjmu krmiva. Pri podaní 3- a 5-násobku odporúčanej dávky boli pozorované mikroskopické erózie mukózy pyloru slezu. Opakované podanie môže viesť k žalúdočnej toxicite. Pri podávaní 5- až 6-násobku odporúčanej dávky bola u hovädzieho dobytka pozorovaná mierna degenerácia myokardu.

Osobitné obmedzenia používania a osobitné podmienky používania:

Neuplatňujú sa.

Závažné inkompatibility:

Z dôvodu chýbania štúdií kompatibility, sa tento veterinárny liek nesmie miešať s inými veterinárnymi liekmi.

7. Nežiaduce účinky

Hovädzí dobytok:

|  |
| --- |
| Veľmi časté (u viac ako 1 z 10 liečených zvierat): |
| bolesť v mieste podania injekcie1zdurenie/opuch v mieste podania injekcie1,2reakcia v mieste podania injekcie2opuch v mieste podania injekcie2fibróza v mieste podania injekcie2krvácanie v mieste podania injekcie2 |
| Veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení): |
| ťažkosti s tráviacim traktomrenálne ťažkostihypersenzitívne reakcie (napr. anafylaxia, dýchavičnosť, kolaps)3 |

1 Môže pretrvávať po dobu 32 dní po aplikácii.

2 Patomorfologické reakcie v mieste podania injekcie sú prítomné približne po dobu 32 dní od podania injekcie.

3 Vprípade takejto alergickej alebo anafylaktickej reakcie sa má ihneď podať vhodná symptomatická liečba.

Hlásenie nežiaducich účinkov je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie bezpečnosti lieku. Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré ešte nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že liek je neúčinný, kontaktujte v prvom rade veterinárneho lekára. Nežiaduce účinky môžete oznámiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii prostredníctvom kontaktných údajov na konci tejto písomnej informácie alebo prostredníctvom národného systému hlásenia:

[www.uskvbl.sk](http://www.uskvbl.sk)

8. Dávkovanie pre každý druh, cesty a spôsob podania lieku

Subkutánne použitie.

Jediná subkutánna injekcia 2,5 mg tulatromycínu/kg živej hmotnosti a 3 mg ketoprofénu/kg živej hmotnosti (ekvivalent 1 ml/40 kg živej hmotnosti). Pri liečbe hovädzieho dobytka so živou hmotnosťou viac ako 400 kg rozdeľte dávku tak, aby sa v jednom mieste injekčne podalo najviac 10 ml.

9. Pokyn o správnom podaní

Aby sa zaistilo správne dávkovanie a aby sa predišlo poddávkovaniu, živá hmotnosť musí byť stanovená čo najpresnejšie.

Pri akomkoľvek respiračnom ochorení sa odporúča liečiť zvieratá v počiatočných štádiách ochorenia a zhodnotiť odpoveď na liečbu do 48 hodín od injekčného podania. Ak klinické príznaky respiračného ochorenia pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo ak dôjde k relapsu, liečba sa musí zmeniť za použitia iného antibiotika a je potrebné v nej pokračovať až do vymiznutia klinických príznakov.

Ak zvýšená telesná teplota pretrváva 24 hodín po začiatku liečby, musí zodpovedný veterinárny lekár posúdiť potrebu ďalšej antipyretickej liečby.

Pri súčasnej skupinovej liečbe zvierat použite jednu aspiračnú ihlu vpichnutú do zátky injekčnej liekovky alebo injekčný automat, aby nedošlo k nadmernému prepichovaniu zátky. Po liečbe sa aspiračná ihla musí odstrániť.

Zátka môže byť bezpečne prepichnutá až 20-krát.

10. Ochranné lehoty

Mäso a vnútornosti: 50 dní.

Nie je povolené použitie u zvierat produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu.

Nepoužívať u gravidných zvierat, ktoré sú určené na produkciu mlieka na ľudskú spotrebu, počas 2 mesiacov pred očakávaným pôrodom.

11. Osobitné opatrenia na uchovávanie

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Chrániť pred mrazom.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume exspirácie uvedenom na obale po Exp. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 56 dní.

12. Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pri likvidácii nepoužitého veterinárneho lieku alebo jeho odpadového materiálu sa riaďte systémom spätného odberu v súlade s miestnymi požiadavkami a národnými zbernými systémami platnými pre daný veterinárny liek.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom.

Tieto opatrenia majú pomôcť chrániť životné prostredie. O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebujete, sa poraďte s veterinárnym lekárom alebo lekárnikom.

13. Klasifikácia veterinárnych liekov

Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

14. Registračné čísla a veľkosti balenia

96/026/DC/20-S

Veľkosti balení:

Škatuľa obsahujúca 1 injekčnú liekovku s objemom 50 ml.

Škatuľa obsahujúca 1 injekčnú liekovku s objemom 100 ml.

Škatuľa obsahujúca 1 injekčnú liekovku s objemom 250 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

15. Dátum poslednej revízie písomnej informácie pre používateľov

02/2023

Podrobné informácie o veterinárnom lieku sú dostupné v databáze liekov Únie

(<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktné údaje

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a kontaktné údaje na hlásenie podozrenia na nežiaduce účinky:

Zoetis Česká republika, s.r.o.

náměstí 14. října 642/17

150 00 Praha

Česká republika

Tel: +420 257 101 111

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.

Ctra. Camprodón s/n, Finca La Riba

17813 Vall de Bianya (Gerona)

ŠPANIELSKO

17. Ďalšie informácie

Farmakodynamika

Tulatromycín je semi-syntetická makrolidová antimikrobiálna látka, ktorá pochádza z fermentačného produktu. Odlišuje sa od mnohých iných makrolidov v tom, že má dlhotrvajúci účinok, ktorý je čiastočne spôsobený jeho tromi amínovými skupinami, preto dostal chemické podskupinové označenie triamilid.

Makrolidy sú bakteriostaticky účinkujúce antibiotiká a inhibujú nepostrádateľnú biosyntézu bielkovín vďaka ich schopnosti selektívne sa viazať na bakteriálnu ribozomálnu RNA. Pôsobia prostredníctvom stimulácie disociácie peptidyl-tRNA z ribozómu počas procesu translokácie.

Tulatromycín preukazuje *in vitro* účinnosť proti *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* a *Mycoplasma bovis*, bakteriálnym patogénom najčastejšie súvisiacim s respiračným ochorením hovädzieho dobytka. Pri niektorých izolátoch *Histophilus somni* boli zistené zvýšené hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC).

Inštitút pre klinické a laboratórne normy (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) stanovil limitné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) tulatromycínu proti *M. haemolytica*, *P. multocida* a *H. somni* bovinného respiratórneho pôvodu takto: ≤ 16 µg/ml citlivé a ≥ 64 µg/ml rezistentné. CLSI tiež zverejnil limity pre tulatromycín založené na diskovej difúznej metóde (CLSI dokument VET08, 4th ed, 2018). EUCAST ani CLSI nevyvinula štandardné metódy testovania antibakteriálnych látok proti veterinárnym druhom *Mycoplasma*, a preto neboli stanovené žiadne interpretačné kritériá.

Rezistencia voči makrolidom sa môže vyvinúť mutáciami génov, ktoré kódujú ribozomálnu RNA (rRNA) alebo niektoré ribozomálne proteíny, enzymatickou modifikáciou (metyláciou) cieľového miesta 23S rRNA, čím zvyčajne vzniká skrížená rezistencia v kombinácii s linkosamidmi a streptogramínmi typu B (MLSB rezistencia),   enzymatickou inaktiváciou alebo makrolidovým efluxom. MLSB rezistencia môže byť konštitutívna alebo indukovaná. Rezistencia u patogénov BRDmôže byť chromozomálna alebo kódovaná plazmidom a môže byť prenosná, ak súvisí s transpozónmi, plazmidmi, integračnými a konjugačnými prvkami. Navyše plasticitu genómu mykoplazmy zvyšuje horizontálny transfer veľkých chromozomálnych fragmentov.

Okrem svojich antimikrobiálnych vlastností tulatromycín preukazuje účinky na moduláciu imunity a protizápalové účinky v experimentálnych štúdiách. V bovinných polymorfonukleárnych bunkách (PMN; neutrofily) tulatromycín podporuje apoptózu (riadené usmrcovanie buniek) a odstránenie apoptotických buniek makrofágmi. Znižuje tvorbu prozápalových mediátorov leukotriénu B4 a CXCL-8 a vyvoláva tvorbu protizápalového lipidu lipoxínu A4 podporujúceho hojenie zápalu.

Ketoprofén je látka patriaca do skupiny nesteroidných protizápalových liečiv (NSAID). Ketoprofén má protizápalové, analgetické a antipyretické vlastnosti. Nie sú známe všetky aspekty jeho mechanizmu účinku. Účinky sa čiastočne dosahujú inhibíciou syntézy prostaglandínov a leukotriénov ketoprofénom pôsobiacim na cyklooxygenázu a lipoxygenázu v príslušnom poradí. Tvorba bradykinínu je tiež inhibovaná. Ketoprofén inhibuje agregáciu trombocytov.

Farmakokinetika

Po subkutánnom súbežnom podaní kombinovaného zloženia (pri 2,5 mg tulatromycínu/kg telesnej hmotnosti) bola maximálna koncentrácia (Cmax) v plazme približne 0,4 µg/ml dosiahnutá približne po 3 hodinách od podania dávky (Tmax). Po maximálnych koncentráciách nasledoval pomalý pokles systémovej expozície so zdanlivým polčasom eliminácie v plazme (t1/2) 85 hodín.

Okrem toho po subkutánnom injekčnom podaní kombinácie tulatromycínu a ketoprofénu sa preukázalo, že hodnota AUC(0-t) tulatromycínu je bioekvivalentná hodnote AUC(0-t) po subkutánnom injekčnom podaní 100 mg/ml tulatromycínu u hovädzieho dobytka. Kombinácia mala mierne nižšiu hodnotu Cmax tulatromycínu a rýchlosť absorpcie sa znížila v porovnaní s podávaním zlúčenín samostatne.

Čo sa týka ketoprofénu, po podaní kombinovaného lieku (pri 3 mg ketoprofénu/kg telesnej hmotnosti) sa farmakokinetika riadi kinetikou „flip-flop“. Priemerná hodnota Cmax v plazme bola 2 µg/ml, ktorá sa dosiahla v priemere po 4 hodinách. Terminálny polčas ketoprofénu je najmä dôsledkom pomalej absorpcie a odhaduje sa na 6,8 hodín.

Okrem toho po subkutánnom injekčnom podaní kombinácie tulatromycínu a ketoprofénu bolo pozorované oneskorenie absorpcie, s nižšou maximálnou koncentráciou ketoprofénu, a dlhší polčas eliminácie v porovnaní so samotnou zlúčeninou.

Ketoprofén v kombinovanom lieku je racemická zmes dvoch enantiomérov, S(+) a R(–). Podľa *in vitro* modelov je enantiomér S(+)250-krát silnejší ako enantiomér R(–). Po intravenóznom podaní
R-ketoprofénu bola u hovädzieho dobytka pozorovaná 31 % inverzia R‑ketoprofénu na S-ketoprofén.