

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Draxxin 100 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine, porcine și ovine

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanță activă:

Tulatromicină 100 mg/ml

Excipient:

Monotioglicerol 5 mg/ml

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Bovine, porcine și ovine.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Bovine

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la bovine (BRB) determinate de *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis* susceptibile la tulatromicină. Înainte de utilizarea produsului trebuie stabilită prezența bolii în efectiv.

Tratamentul chertoconjunctivitei infecțioase bovine (CIB) determinate de *Moraxella bovis* susceptibilă la tulatromicină.

Porcine

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la suine (BRS) determinate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* susceptibile la tulatromicină. Înainte de utilizarea produsului trebuie stabilită prezența bolii în efectiv. Produsul medicinal veterinar trebuie să fie utilizat doar dacă se așteaptă ca porcii să prezinte semne de boală în următoarele 2-3 zile.

Ovine

Tratamentul stadiilor incipiente ale pododermatitei infecțioase (șchiop) asociate cu virulenta *Dichelobacter nodosus*, care necesită tratament sistemic.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la antibioticele macrolide sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Poate apărea rezistența încrucișată cu alte macrolide. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu un mod de acțiune similar, cum ar fi alte macrolide sau lincosamide.

Ovine:

Eficacitatea tratamentului antimicrobian al pododermatitei ar putea fi redus de factori, cum ar fi condiții de mediu umed, precum și managementul defectuos în fermă. Tratamentul pododermatitei prin urmare, ar trebui efectuat împreună cu alte instrumente de management efective, de exemplu, furnizarea unui mediu uscat.

Tratamentul cu antibiotice al pododermatitei benigne nu este considerat adecvat. Tulatromicina a demonstrat eficacitatea limitată, la ovine cu semne clinice de pododermatită severă sau cronică și de aceea trebuie indicat numai într-un stadiu incipient de pododermatită.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Utilizarea produsului trebuie să se facă pe baza testelor de susceptibilitate a bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, terapia trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice locale (la nivel regional, la nivelul fermei) privind sensibilitatea bacteriei țintă. Politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale ar trebui să fie luate în considerare atunci când este utilizat produsul. Utilizarea produsului cu abatere de la instrucțiunile date în RCP poate crește prevalența bacteriilor rezistente la tulatromicină și poate reduce eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptograme din grupa B, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, tratamentul adecvat trebuie administrat fără întârziere.

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

Tulatromicina este iritantă pentru ochi. Dacă are loc contactul accidental al ochilor cu produsul, aceștia se vor spăla imediat cu apă curată.

Tulatromicina poate cauza sensibilitate în urma contactului cu pielea, rezultând de exemplu înroșirea pielii (eritem) și/sau dermatită. Dacă are loc contactul accidental al pielii cu produsul, se va spăla imediat pielea cu apă și săpun.

Se vor spăla mâinile după utilizare.

În caz de auto-injecție accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Dacă există suspiciunea unei reacții de hipersensibilitate în urma expunerii accidentale (recunoscută, de exemplu, prin mâncărimi, dificultăți de respirație, urticarie, umflare a feței, greață, vărsături) trebuie administrat tratament adecvat. Solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Administrarea subcutanată a produsului medicinal veterinar la bovine determină foarte frecvent reacții de durere tranzitorie și umflături locale la locul injectării produsului, care pot persista o perioadă de până la 30 zile. La porci și ovine, în cazul administrării intramusculare a produsului nu s-a observat apariția acestui tip de reacții.

Reacțiile patomorfolo­gice la locul in­jec­­tării (in­clu­zând mo­di­fi­cări re­ver­si­bile cum ar fi: con­ges­tie, edem, fibroză și he­moragie) sunt fo­arte fre­c­ven­te pen­tru ap­ro­xi­ma­tiv 30 zile după in­jec­ta­re la bovine și porci.

La ovine, semne tranzitorii de dis­con­fort (a­gi­ta­rea ca­pu­lui, fre­ca­rea lo­cului de in­jec­ta­re, mers înapoi) sunt fo­arte fre­c­ven­te după in­jec­ta­rea in­tra­mus­cu­lară. Aceste semne se rezolvă în termen de câteva minute.

Fre­c­ven­ța reac­țiilor ad­verse este de­fi­ni­tă uti­lizând următoarea con­ven­ție:

- Fo­arte fre­c­ven­te (mai mult de 1 din 10 ani­male tra­ta­te care prezintă reac­ții ad­verse)
- Fre­c­ven­te (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 ani­male din 100 de ani­male tra­ta­te)
- Mai puțin fre­c­ven­te (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 ani­male din 1000 ani­male tra­ta­te)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 ani­male din 10000 de ani­male tra­ta­te)
- Fo­arte rare (mai puțin de 1 ani­mal din 10000 de ani­male tra­ta­te, in­clu­siv rapor­tările izolate).

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Stu­diile de la­borator la șobolan și iepure nu au pro­du­sit nici un efect e­vi­dent de tip teratogenic, fetotoxic sau maternotoxic. Si­gu­ran­ța pro­du­su­lui me­dicinal veterinar nu a fost sta­bi­li­tă pe du­rata ges­ta­ției și lac­ta­ției. Se uti­liz­ează nu­mai în con­for­mi­ta­te cu e­va­lu­area be­ne­ficiu/risc e­fec­tu­ată de me­dicul veterinar re­spo­n­sa­bil.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Nu se cunosc.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Bovine

Administra­re sub­cu­ta­na­tă.

O sin­gu­ră in­jec­ție sub­cu­ta­na­tă cu 2,5 mg tula­tro­micină/kg gre­u­ta­te cor­po­rală (e­chi­va­lent cu 1 ml/40 kg gre­u­ta­te cor­po­rală). Pen­tru tra­ta­mentul bovinelor cu gre­u­ta­te mai mare de 300 kg gre­u­ta­te cor­po­rală se va di­vi­za do­za astfel încât să nu se ad­mi­nis­tre­ze mai mult de 7,5 ml într-un sin­gur punct.

Porcine

Administra­re in­tra­mus­cu­lară

O sin­gu­ră in­jec­ție in­tra­mus­cu­lară cu 2,5 mg tula­tro­micină/kg gre­u­ta­te cor­po­rală (e­chi­va­lent cu 1 ml/40 kg gre­u­ta­te cor­po­rală) în re­gi­unea gâtului.

Pen­tru tra­ta­mentul porcilor cu gre­u­ta­te mai mare de 80 kg gre­u­ta­te cor­po­rală se va di­vi­za do­za astfel încât să nu se ad­mi­nis­tre­ze mai mult de 2 ml într-un sin­gur punct.

Pen­tru orice boală re­spi­ra­to­rie, se re­com­andă ca tra­ta­mentul ani­ma­lelor să se e­fec­tu­eze în fa­zele timpurii ale bolii și să se e­va­lu­eze răspunsul la tra­ta­ment în termen de 48 de ore după in­jec­ta­rea pro­du­su­lui. Dacă semnele a­fec­ți­unilor re­spi­ra­to­rii per­sis­tă sau se am­pli­fică, sau apare o re­ci­di­vă, tra­ta­mentul tre­buie schimbat, uti­lizând un alt an­ti­bi­otic și con­ti­nuat până când semnele clinice dispar.

Ovine

Administra­re in­tra­mus­cu­lară.

O sin­gu­ră in­jec­ție in­tra­mus­cu­lară de 2,5 mg tula­tro­micină / kg gre­u­ta­te cor­po­rală (e­chi­va­lent cu 1 ml / 40 kg gre­u­ta­te cor­po­rală) în re­gi­unea gâtului.

Pen­tru a se asigura un dozaj corect, gre­u­ta­te cor­po­rală tre­buie de­ter­mi­na­tă cât mai corect po­si­bil pen­tru a se evita sub­do­za­rea. În cazul flacoanelor cu do­ze mul­ti­ple ce pre­su­pun per­fo­ra­rea de mai multe ori a do­pu­lui, se re­com­andă uti­lizarea unui ac as­pi­ra­tor sau a unei se­ringi mul­ti­do­ză pen­tru a se evita per­fo­ra­rea ex­ce­si­vă a do­pu­lui de cauciuc.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

La bovine, după administrarea unei doze de trei, cinci sau de zece ori mai mare decât doza recomandată, s-a observat apariția unor semne tranzitorii determinate de disconfort la nivelul locului de administrare și care au inclus: agitație, scuturăături ale capului, lovirea solului cu piciorul și scăderea ușoară a ingestiei de hrană. La bovinele la care s-a administrat o doză de cinci până la de șase ori mai mare decât doza recomandată s-a observat o ușoară degenerare miocardică.

La porcii tineri ce cântăresc aproximativ 10 kg, după administrarea unei doze de trei până la de cinci ori mai mare decât doza terapeutică s-a observat apariția unor semne tranzitorii de disconfort determinate de disconfort la nivelul locului de administrare și care au inclus: emisiuni vocale excesive și agitație.

De asemenea, s-a observat șchiopătură când membrul posterior a fost utilizat pentru administrarea produsului.

La miei (în vârstă de circa 6 săptămâni), la doze de trei sau de cinci ori mai mare decât doza recomandată, au fost observate semne tranzitorii atribuite disconfortului de la locul de injectare și au inclus mers înapoi, agitărea capului, frecarea locului de injectare, întindere pe jos și ridicare, behăit.

4.11 Timp de așteptare

Bovine (carne și organe): 22 zile.

Porcine (carne și organe): 13 zile.

Ovine (carne și organe): 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman. Nu se va utiliza la animale gestante, care vor produce lapte destinat consumului uman, cu 2 luni înainte de data preconizată a parturii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru utilizare sistemică, macrolide.

Codul veterinar ATC: QJ01FA94.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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 3 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 cupla cu 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* și împotriva *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* cei mai frecvenți agenți patogeni de origine bacteriană asociați, în general, cu afecțiunile respiratorii la bovine și suine. Valori crescute ale concentrației minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Histophilus somni* și *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* s-a demonstrat activitate împotriva *Dichelobacter nodosus* (vir), agentul patogen bacterian cel mai frecvent asociat cu pododermatita infecțioasă (șchiop) la ovine.

Tulatromicina are, de asemenea *in vitro*, activitate împotriva *Moraxella bovis* germele patogen bacterian cel mai frecvent asociat cu cheratoconjunctivita infecțioasă bovină (CIB).

Institutul de standarde clinice și de laborator CLSI a stabilit valorile critice clinice pentru tulatromicină împotriva *M. haemolytica*, *P. multocida* și *H. somni* de origine respiratorie bovină și *P. multocida* și *B. bronchiseptica* de origine respiratorie porcină ca $\leq 16 \mu\text{g} / \text{ml}$ susceptibile și $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$ rezistente. Pentru *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie porcină, valorile critice sensibile sunt stabilite la $\leq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$. CLSI a publicat, de asemenea, valorile critice clinice pentru tulatromicină pe baza unei metode de difuzie a discului (documentul CLSI VET08, ediția a 4-a, 2018). Nu sunt disponibile valorile critice clinice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST și nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea substanțelor antibacteriene împotriva speciilor veterinare de *Mycoplasma* și, prin urmare, nu au fost stabilite criterii interpretative.

Rezistența la macrolide poate să apară prin mutații ale genelor care codează ARN-ul ribozomal bacterian (ARN_r) sau unele proteine ribozomale; prin modificarea enzimatică (metilare) a segmentului țintă 23S a ARN_r ribozomal apare o rezistență încrucișată cu lincosamidele și cu grupul B a streptograminelor (rezistență MLS_B); prin inactivare enzimatică sau prin eflux macrolidic. Rezistența de tip MLS_B poate fi constitutivă sau generată. Rezistența poate fi codată la nivelul plasmidic sau cromozomial și poate fi transferată dacă este asociată cu plasmidele, cu transpozonii, elemente integrative și conjugative. În plus, plasticitatea genomică a *Mycoplasma* este îmbunătățită prin transferul orizontal al fragmentelor cromozomiale mari.

În plus față de proprietățile sale antimicrobiene, tulatromicina demonstrează acțiuni imuno-modulatoare și anti-inflamatorii în studii experimentale. La bovine și porcine celulele polimorfonucleare (PMN; neutrofile), tulatromicina promovează apoptoza (moartea programată a celulelor) și eliminarea celulelor apoptozice de macrofage. Acesta scade producția de mediatori pro-inflamatori leukotriene B4 și CXCL-8 și induce producerea lipidei anti-inflamatorii și pentru vindecare lipoxin A4.

5.2 Particularități farmacocinetice

La bovine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale subcutanată a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală, a fost caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă (C_{max}) la nivelul plasmei a fost de aproximativ 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$; această concentrație a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei (T_{max}). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidență certă a unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofage alveolare. Totuși, concentrațiile tulatromicinei *in vivo* la nivelul locului infecției în plămân nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime ale produsului au fost urmate de o ușoară descreștere la nivel sistemic cu o perioadă aparentă de înjumătățire la nivel plasmatic ($t_{1/2}$) de 90 de ore. Cuplarea cu proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 11 l/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea subcutanată la bovine a fost de aproximativ 90%.

La porcine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale intramusculară a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală, a fost de asemenea caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă (C_{max}) la nivelul plasmei a fost de aproximativ 0,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$; această concentrație a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei (T_{max}). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidență certă a unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofage alveolare. Totuși, concentrațiile tulatromicinei *in vivo* la nivelul locului infecției în plămân nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime ale produsului au fost urmate de o ușoară descreștere la nivel sistemic cu o perioadă aparentă de înjumătățire la nivel plasmatic ($t_{1/2}$) de 91 de ore. Cuplarea cu proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale

intravenoasă a fost de 13,2 l/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la porcine a fost de aproximativ 88%.

La ovine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei, atunci când este administrată ca doză intramusculară unică de 2,5 mg / kg greutate corporală, realizează concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de 1,19 $\mu\text{g} / \text{ml}$ la aproximativ 15 de minute (T_{max}) după administrare și a avut un timp de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) de 69,7 ore. Legarea de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 60-75%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 31,7 l / kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la ovine a fost de 100%.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Monotioglicerol
Propilen glicol
Acid citric
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități majore

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

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani.
Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 zile.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Ambalaj primar: Flacon de sticlă tip 1 cu dop de clorobutil îmbrăcat cu fluoropolimer și sigiliu din aluminiu.

Ambalaj secundar: Cutie de carton ce conține un flacon.

Mărimea flaconului: 20 ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml și 500 ml.
Flacoanele de 500 ml nu vor fi utilizate la porcine și ovine.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIA

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/03/041/001 (20 ml)
EU/2/03/041/002 (50 ml)
EU/2/03/041/003 (100 ml)
EU/2/03/041/004 (250 ml)
EU/2/03/041/005 (500 ml)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11/11/2003.
Data ultimei reînnoiri: 19/09/2008.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest produs medicinal veterinar sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor (<http://www.ema.europa.eu/>).

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Draxxin 25 mg/ml, soluție injectabilă pentru porcine

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanță activă:

Tulatromicină 25 mg/ml

Excipient:

Monotioglicerol 5 mg/ml.

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Porcine.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la suine (BRS) determinate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae* *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* susceptibile la tulatromicină. Înainte de utilizarea produsului trebuie stabilită prezența bolii în efectiv. Produsul medicinal veterinar trebuie să fie utilizat doar dacă se așteaptă ca porcii să prezinte semne de boală în următoarele 2-3 zile.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la antibioticele macrolide sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Poate apărea rezistența încrucișată cu alte macrolide. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu un mod de acțiune similar, cum ar fi alte macrolide sau lincosamide.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Utilizarea produsului trebuie să se facă pe baza testelor de susceptibilitate a bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, terapia trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice locale (la nivel regional, la nivelul fermei) privind sensibilitatea bacteriei țintă.

Politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale ar trebui să fie luate în considerare atunci când este utilizat produsul. Utilizarea produsului cu abatere de la instrucțiunile date în RCP poate crește prevalența bacteriilor rezistente la tulatromicină și poate reduce eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptogramine din grupa B, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, tratamentul adecvat trebuie administrat fără întârziere.

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

Tulatromicina este iritantă pentru ochi. Dacă are loc contactul accidental al ochilor cu produsul, aceștia se vor spăla imediat cu apă curată.

Tulatromicina poate cauza sensibilitate în urma contactului cu pielea, rezultând de exemplu înroșirea pielii (eritem) și/sau dermatită. Dacă are loc contactul accidental al pielii cu produsul, se va spăla imediat pielea cu apă și săpun.

Se vor spăla mâinile după utilizare.

În caz de auto-injecție accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Dacă există suspiciunea unei reacții de hipersensibilitate în urma expunerii accidentale (recunoscută, de exemplu, prin mâncărimi, dificultăți de respirație, urticarie, umflare a feței, greață, vărsături) trebuie administrat tratament adecvat. Solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Reacțiile patomorfologice la locul injectării (incluzând modificări reversibile cum ar fi: congestia, edem, fibroză și hemoragie) sunt prezente pentru aproximativ 30 zile după injectare.

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Studiile de laborator la șobolan și iepure nu au produs nici un efect evident de tip teratogenic, fetotoxic sau maternotoxic. Siguranța produsului medicinal veterinar, nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Nu se cunosc.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

O singură injecție intramusculară cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/10 kg greutate corporală) în regiunea gâtului.

Pentru tratamentul porcilor cu greutate mai mare de 40 kg greutate vie se va diviza doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 4 ml într-un singur punct.

Pentru orice boală respiratorie, se recomandă ca tratamentul animalelor să se efectueze în fazele timpurii ale bolii și să se evalueze răspunsul la tratament în termen de 48 de ore după injectarea produsului. Dacă semnele afecțiunilor respiratorii persistă sau se amplifică, sau apare o reșută, tratamentul trebuie schimbat, utilizând un alt antibiotic și continuat până când semnele clinice dispar.

Pentru a se asigura un dozaj corect, greutatea corporală trebuie determinată cât mai corect posibil pentru a se evita supradozarea. În cazul flacoanelor cu doze multiple ce presupun perforarea de mai multe ori a dopului, se recomandă utilizarea unui ac aspirator sau a unei seringi multidoză pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

La porcii tineri ce cântăresc aproximativ 10 kg, după administrarea unei doze de 3 până la 5 ori mai mare decât doza terapeutică s-a observat apariția unor semne tranzitorii de disconfort determinate de disconfortul la nivelul locului de administrare și care au inclus: emisiuni vocale excesive și agitație. De asemenea, s-a observat șchiopătură când membrul posterior a fost utilizat pentru administrarea produsului.

4.11 Timp de așteptare

Carne și organe: 13 zile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru utilizare sistemică, macrolide.
Codul veterinar ATC: QJ01FA94.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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 3 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 cupla cu 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 *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* cei mai frecvenți agenți patogeni de origine bacteriană asociați cu afecțiunile respiratorii la suine. Valori crescute ale concentrației minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Institutul de standarde clinice și de laborator CLSI a stabilit valorile critice clinice pentru tulatromicină împotriva *P. multocida* și *B. bronchiseptica* de origine respiratorie porcină, ca $\leq 16 \mu\text{g} / \text{ml}$ susceptibile și $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$ rezistente. Pentru *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie porcină, valorile critice sensibile sunt stabilite la $\leq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$. CLSI a publicat, de asemenea, valorile critice clinice pentru tulatromicină pe baza unei metode de difuzie a discului (documentul CLSI VET08, ediția a 4-a, 2018). Nu sunt disponibile valorile critice clinice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST și nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea substanțelor antibacteriene împotriva speciilor veterinare de *Mycoplasma* și, prin urmare, nu au fost stabilite criterii interpretative.

Rezistența la macrolide poate să apară prin mutații ale genelor care codează ARN-ul ribozomal bacterian (ARN_r) sau unele proteine ribozomale; prin modificarea enzimatică (metilare) a segmentului țintă 23S a ARN_r ribozomal apare o rezistență încrucișată cu lincosamidele și cu grupul B a streptograminelor (rezistență MLS_B); prin inactivare enzimatică sau prin eflux macrolidic. Rezistența de tip MLS_B poate fi constitutivă sau generată. Rezistența poate fi codată la nivelul plasmidic sau cromozomial și poate fi transferată dacă este asociată cu plasmidele, cu transpozonii, elemente integrative și conjugative. În plus, plasticitatea genomică a *Mycoplasma* este îmbunătățită prin transferul orizontal al fragmentelor cromozomiale mari.

În plus față de proprietățile sale antimicrobiene, tulatromicina demonstrează acțiuni imuno-modulatoare și anti-inflamatorii în studii experimentale. La porcine celulele polimorfonucleare (PMN; neutrofile), tulatromicina promovează apoptoza (moartea programată a celulelor) și eliminarea celulelor apoptotice de macrofage. Acesta scade producția de mediatori pro-inflamatori leukotriene B4 și CXCL-8 și induce producerea lipidei anti-inflamatorii și pentru vindecare lipoxin A4.

5.2 Particularități farmacocinetice

La porcine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale intramusculară a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală, a fost de asemenea caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă (C_{max}) la nivelul plasmelor a fost de aproximativ 0,6 $\mu\text{g/ml}$; această concentrație a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei (T_{max}). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidență certă a unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofage alveolare. Totuși, concentrațiile tulatromicinei in vivo la nivelul locului infecției în plămân nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime ale produsului au fost urmate de o ușoară descreștere la nivel sistemic cu o perioadă aparentă de înjumătățire la nivel plasmatic ($t_{1/2}$) de 91 de ore. Cuplarea cu proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 13,2 L/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la porcine a fost de aproximativ 88%.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Monotioglicerol
Propilen glicol
Acid citric
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități majore

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

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani.
Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 zile.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Ambalaj primar: Flacon de sticlă tip 1 cu dop de clorobutil îmbrăcat cu fluoropolimer și sigiliu din aluminiu.

Ambalaj secundar: Cutie de carton ce conține un flacon.

Mărimea flaconului: 50 ml, 100 ml, 250 ml

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIA

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/03/041/006 (50 ml)
EU/2/03/041/007 (100 ml)
EU/2/03/041/008 (250 ml)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11/11/2003.
Data ultimei reînnoiri: 19/09/2008.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest produs medicinal veterinar sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor (<http://www.ema.europa.eu/>).

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA**
- C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI**
- D. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

A. PRODUCĂTORII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS

Numele și adresa producătorului (producătorilor) responsabil (responsabili) pentru eliberarea seriilor de produs

Draxxin 100 mg/ml:
FAREVA AMBOISE
Zone Industrielle,
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
FRANȚA

sau

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/nº
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
SPANIA

Draxxin 25 mg/ml:
Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIA

sau

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/nº
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
SPANIA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA

Produs medicinal veterinar supus eliberării cu rețetă veterinară.

C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI

Substanța activă din Draxxin este o substanță permisă așa cum este descrisă în tabelul 1 al anexei la Regulamentul Comisiei (UE) nr. 37/2010:

Substanța farmacologic activă	Reziduu marker	Specii de animale	Limite maxime de reziduuri	Țesuturi țintă	Alte prevederi	Clasificare terapeutică
Tulatromicină	(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-11-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilohexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-on, exprimat ca echivalenți de tulatromicină	Ovine, caprine	450 μg/kg 250 μg/kg 5400 μg/kg 1800 μg/kg	Mușchi Grăsime Ficat Rinichi	Nu se va utiliza la animale care produc lapte pentru consum uman.	Agenți anti-infecțioși / antibiotice
		Bovine	300 μg/kg 200 μg/kg 4500 μg/kg 3000 μg/kg	Mușchi Grăsime Ficat Rinichi		
		Porcine	800 μg/kg 300 μg/kg 4000 μg/kg 8000 μg/kg	Mușchi Piele și grăsime în proporții naturale Ficat Rinichi		

Excipienții enumerați în secțiunea 6.1 din SPC sunt fie substanțe permise pentru care tabelul 1 al anexei la Regulamentul Comisiei (UE) nr. 37/2010 indică faptul că nu sunt necesare LMR sau considerate a nu intra în sfera de aplicare a Regulamentului (CE) nr. 470/2009 atunci când sunt utilizați ca în acest produs medicinal veterinar.

D. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Cerințe specifice de farmacovigilență:

Perioada de transmitere a raportului periodic de siguranță actualizat (PSUR) trebuie să fie reluată la fiecare 6 luni (acoperind toate formele de prezentare autorizate ale produsului) pentru următorii doi ani, urmate de rapoarte anuale pentru următorii doi ani și apoi la intervale de 3 ani.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutii de carton (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Draxxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine porcine și ovine.
tulatromicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Bovine, porcine și ovine.

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Bovine: pentru administrare subcutanată.
Porcine și ovine: pentru administrare intramusculară.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP(TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp(i) de așteptare:
Carne și organe:
Bovine: 22 zile.
Porcine: 13 zile.
Ovine: 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea acestui produs la animale în lactație ce produc lapte destinat consumului uman.

Nu se va utiliza la animale gestante, care vor produce lapte destinat consumului uman, cu 2 luni înainte de data preconizată a parturii.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, DUPĂ CAZ

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIA

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/03/041/001 (20 ml)
EU/2/03/041/002 (50 ml)
EU/2/03/041/003 (100 ml)
EU/2/03/041/004 (250 ml)

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton (500 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Draxxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine
tulatromicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

500 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Bovine

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP(TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare:

Carne și organe: 22 zile.

Nu este autorizată utilizarea acestui produs la vacile în lactație ce produc lapte destinat consumului uman.

Nu se va utiliza la vacile și junincile gestante, care vor produce lapte destinat consumului uman, cu 2 luni înainte de data preconizată a parturii.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, DUPĂ CAZ

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIA

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/03/041/005

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMATII CARE TREBUIE INSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTHI DE CARTON (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Draxxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine.
tulatromicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 25 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

50 ml
100 ml
250 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Porcine.

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP(TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare:
Carne și organe: 13 zile.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ**

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, DUPĂ CAZ

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIA

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/03/041/006 (50 ml)
EU/2/03/041/007 (100 ml)
EU/2/03/041/008 (250 ml)

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR**Flacon (100 ml / 250 ml)****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Draxxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și ovine
tulatromicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

Tulatromicină 100 mg/ml.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

100 ml

250 ml

5. SPECII TINTA

Bovine, porcine și ovine.

6. INDICAȚII**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Bovine: s.c.

Porcine și ovine: i.m.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP(TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp(i) de așteptare:

Carne și organe:

Bovine: 22 zile.

Porcine: 13 zile.

Ovine: 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea acestui produs la animale în lactație ce produc lapte destinat consumului uman.

Nu se va utiliza la animale gestante, care vor produce lapte destinat consumului uman, cu 2 luni înainte de data preconizată a parturii.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

După deschidere folosiți până la:

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, DUPĂ CAZ

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

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

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIA

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/03/041/003 (100 ml)

EU/2/03/041/004 (250 ml)

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR**Flacon (500 ml)****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Draxxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine
tulatromicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

500 ml

5. SPECII TINTA

Bovine

6. INDICAȚII**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP(TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare:
Carne și organe: 22 zile.

Nu este autorizată utilizarea acestui produs la vacile în lactație ce produc lapte destinat consumului uman.

Nu se va utiliza la vacile și junincile gestante, care vor produce lapte destinat consumului uman, cu 2 luni înainte de data preconizată a parturii.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

După deschidere folosiți până la:

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ****13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, DUPĂ CAZ**

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR”**15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIA

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/03/041/005

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR
Flacon (100 ml / 250 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Draxxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine.
tulatromicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 25 mg/ml.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

100 ml
250 ml

5. SPECII TINTA

Porcine.

6. INDICAȚII

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

Cale intramusculară.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP(TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare:
Carne și organe: 13 zile.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

După deschidere folosiți până la:

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ****13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, DUPĂ CAZ**

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR”**15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIA

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/03/041/007 (100 ml)

EU/2/03/041/008 (250 ml)

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE UNITAȚILE MICI DE AMBALAJ PRIMAR
Flacon (20 ml / 50 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Draxxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și ovine
tulatromicină



2. CANTITATEA DE SUBSTANȚĂ (SUBSTANȚE) ACTIVĂ (ACTIVE)

Tulatromicină 100 mg/ml.

3. CONȚINUT PE UNITATE DE GREUTATE, VOLUM SAU NUMĂR DE DOZE

20 ml

50 ml

4. CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE

Bovine: s.c.

Porcine și ovine: i.m.

5. TIMP(TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp(i) de așteptare:

Carne și organe

Bovine: 22 zile.

Porcine: 13 zile.

Ovine: 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea acestui produs la animalele în lactație ce produc lapte destinat consumului uman.

6. NUMĂRUL SERIEI

Lot

7. DATA EXPIRĂRII

EXP

După deschidere folosiți până la:

8. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE UNITAȚILE MICI DE AMBALAJ PRIMAR

Flacon (50 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Draxxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine.
tulatromicină

2. CANTITATEA DE SUBSTANȚĂ (SUBSTANȚE) ACTIVĂ (ACTIVE)

Tulatromicină 25 mg/ml.

3. CONȚINUT PE UNITATE DE GREUTATE, VOLUM SAU NUMĂR DE DOZE

50 ml

4. CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE

i.m.

5. TIMP(TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare:
Carne și organe: 13 zile.

6. NUMĂRUL SERIEI

Lot

7. DATA EXPIRĂRII

EXP
După deschidere folosiți până la:

8. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

B. PROSPECT

PROSPECT PENTRU
Draxxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și ovine

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIA

Producători responsabili pentru eliberarea seriei:

FAREVA AMBOISE
Zone Industrielle,
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
FRANȚA

sau

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/nº
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
SPANIA

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Draxxin 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porcine și ovine.
Tulatromicină

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

Tulatromicină	100 mg/ml
Monotioglicerol	5 mg/ml

Soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie.

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Bovine

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la bovine determinate de *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma bovis* susceptibile la tulatromicină. Înainte de utilizarea produsului trebuie stabilită prezența bolii în efectiv.

Tratamentul cheratoconjunctivitei infecțioase bovine (CIB) determinate de *Moraxella bovis* susceptibilă la tulatromicină.

Porcine

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la suine determinate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* susceptibile la tulatromicină. Înainte de utilizarea produsului trebuie stabilită prezența bolii în efectiv. Produsul medicinal veterinar trebuie să fie utilizat doar dacă se așteaptă ca porcii să prezinte semne de boală în următoarele 2-3 zile.

Ovine

Tratamentul stadiilor incipiente ale pododermatitei infecțioase (șchiop) asociate cu virulenta *Dichelobacter nodosus* care necesită tratament sistemic.

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la antibioticele macrolide sau la oricare dintre excipienți.

6. REACȚII ADVERSE

Administrarea subcutanată a produsului medicinal veterinar la bovine determină foarte frecvent reacții de durere tranzitorie și umflături locale la locul injectării produsului, care pot persista o perioadă de până la 30 zile. La porci și ovine, în cazul administrării intramusculare a produsului nu s-a observat apariția acestui tip de reacții. Reacțiile patomorfologice la locul injectării (incluzând modificări reversibile cum ar fi: congestie, edem, fibroză și hemoragie) sunt foarte frecvente pentru aproximativ 30 zile după injectare la bovine și porci.

La ovine, semne tranzitorii de disconfort (agitarea capului, frecarea locului de injectare, mers înapoi) sunt foarte frecvente după injectarea intramusculară. Aceste semne se rezolvă în termen de câteva minute.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 de animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 de animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10000 de animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate).

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect vă rugăm să informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Bovine, porcine și ovine.



8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Bovine

2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală)

O singură injecție pe cale subcutanată. Pentru tratamentul bovinelor cu o greutate corporală mai mare de 300 kg se va diviza doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 7,5 ml într-un singur loc.

Porcine

2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală)

O singură injecție pe cale intramusculară la nivelul gâtului. Pentru tratamentul porcinelor cu o greutate corporală mai mare de 80 kg se va diviza doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 2 ml într-un singur loc.

Ovine

2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală)

O singură injecție intramusculară în regiunea gâtului.

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Pentru orice boală respiratorie, se recomandă ca tratamentul animalelor să se efectueze în fazele timpurii ale bolii și să se evalueze răspunsul la tratament în termen de 48 de ore după injectarea produsului. Dacă semnele afecțiunilor respiratorii persistă sau se amplifică, sau apare o reșută, tratamentul trebuie schimbat, utilizând un alt antibiotic și continuat până când semnele clinice dispar.

Pentru a se asigura un dozaj corect, greutatea corporală trebuie determinată cât mai corect posibil pentru a se evita supradozarea. În cazul dozelor multiple ce presupun perforarea multiplă a dopului, se recomandă utilizarea unui ac aspirator sau a unei seringi multidoză pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc.

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Bovine (carne și organe): 22 zile.

Porcine (carne și organe): 13 zile.

Ovine (carne și organe): 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animalele în lactație ce produc lapte destinat consumului uman. Nu se va utiliza la animale gestante, care vor produce lapte destinat consumului uman, cu 2 luni înainte de data preconizată a parturii.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

A nu se utiliza acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe etichetă după EXP.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă:

Poate apărea rezistența încrucișată cu alte macrolide. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu un mod de acțiune similar, cum ar fi alte macrolide sau lincosamide.

Ovine:

Eficacitatea tratamentului antimicrobian al pododermatitei ar putea fi redus de factori, cum ar fi condiții de mediu umed, precum și managementul defectuos în fermă. Tratamentul pododermatitei prin urmare, ar trebui efectuat împreună cu alte instrumente de management efective, de exemplu, furnizarea unui mediu uscat.

Tratamentul cu antibiotice al pododermatitei benigne nu este considerat adecvat. Tulatromicina a demonstrat eficacitatea limitată, la ovine cu semne clinice de pododermatită severă sau cronică și de aceea trebuie indicat numai într-un stadiu incipient de pododermatită.

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Utilizarea produsului trebuie să se facă pe baza testelor de susceptibilitate a bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, terapia trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice locale (la nivel regional, la nivelul fermei) privind sensibilitatea bacteriei țintă.

Politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale ar trebui să fie luate în considerare atunci când este utilizat produsul. Utilizarea produsului cu abatere de la instrucțiunile date în RCP poate crește prevalența bacteriilor rezistente la tulatromicină și poate reduce eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptograme din grupa B, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, tratamentul adecvat trebuie administrat fără întârziere.

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

Tulatromicina este iritantă pentru ochi. Dacă are loc contactul accidental al ochilor cu produsul, aceștia se vor spăla imediat cu apă curată.

Tulatromicina poate cauza sensibilitate în urma contactului cu pielea, rezultând de exemplu înroșirea pielii (eritem) și/sau dermatită. Dacă are loc contactul accidental al pielii cu produsul, se va spăla imediat pielea cu apă și săpun.

Se vor spăla mâinile după utilizare.

În caz de auto-injecție accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Dacă există suspiciunea unei reacții de hipersensibilitate în urma expunerii accidentale (recunoscută, de exemplu, prin mâncărimi, dificultăți de respirație, urticarie, umflare a feței, greață, vărsături) trebuie administrat tratament adecvat. Solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Gestație și lactație:

Studiile de laborator la șobolan și iepure nu au produs nici un efect evident de tip teratogenic, fetotoxic sau maternotoxic. Siguranța produsului medicinal veterinar, nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu / risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Interacțiuni cu alte produse medicamente sau alte forme de interacțiune:

Nu se cunosc.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi):

La bovine, după administrarea unei doze de trei, cinci sau de zece ori mai mare decât doza recomandată, s-a observat apariția unor semne tranzitorii determinate de disconfortul la nivelul locului de administrare și care au inclus: agitație, scuturăături ale capului, lovirea solului cu piciorul și scăderea ușoară a ingestiei de hrană. S-a observat o ușoară degenerare miocardică la bovinele la care s-a administrat o doză de cinci până la de șase ori mai mare decât doza recomandată.

La porcii tineri ce cântăresc aproximativ 10 kg, după administrarea unei doze de trei până la de cinci ori mai mare decât doza terapeutică s-a observat apariția unor semne tranzitorii de disconfort determinate de disconfort la nivelul locului de administrare și care au inclus: emisiuni vocale excesive și agitație. De asemenea s-a observat șchiopătură când membrul posterior a fost utilizat pentru administrarea produsului.

La miei (în vârstă de circa 6 săptămâni), la doze de trei sau de cinci ori mai mare decât doza recomandată, au fost observate semne tranzitorii atribuite disconfortului de la locul de injectare și au inclus mers înapoi, agitarea capului, frecarea locului de injectare, întindere pe jos și ridicare, behăit.

Incompatibilități:

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

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale sau resturi menajere.

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

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

Informații detaliate referitoare la acest produs medicinal veterinar sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ALTE INFORMAȚII

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 3 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 cupla cu 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* și împotriva *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* cei mai frecvenți agenți patogeni de origine bacteriană asociați, în general, cu afecțiunile respiratorii la bovine și suine. Valori crescute ale concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Histophilus somni* și *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* s-a demonstrat activitate împotriva *Dichelobacter nodosus* (vir), agentul patogen bacterian cel mai frecvent asociat cu pododermatita infecțioasă (șchiop) la ovine.

Tulatromicina posedă, de asemenea, activitate *in vitro* împotriva *Moraxella bovis* germele patogen bacterian cel mai frecvent asociat cu cheratoconjunctivita infecțioasă bovină (CIB).

Institutul de standarde clinice și de laborator CLSI a stabilit valorile critice clinice pentru tulatromicina împotriva *M. haemolytica*, *P. multocida* și *H. somni* de origine respiratorie bovină și *P. multocida* și *B. bronchiseptica* de origine respiratorie porcină ca $\leq 16 \mu\text{g} / \text{ml}$ susceptibile și $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$ rezistente. Pentru *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie porcină, valorile critice sensibile sunt stabilite la $\leq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$. CLSI a publicat, de asemenea, valorile critice clinice pentru tulatromicina pe baza unei metode de difuzie a discului (documentul CLSI VET08, ediția a 4-a, 2018). Nu sunt disponibile valorile critice clinice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST și nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea substanțelor antibacteriene împotriva speciilor veterinare de *Mycoplasma* și, prin urmare, nu au fost stabilite criteriile interpretative.

Rezistența la macrolide poate să apară prin mutații ale genelor care codează ARN-ul ribozomal bacterian (ARN_r) sau unele proteine ribozomale; prin modificarea enzimatică (metilare) a segmentului țintă 23S a ARN_r ribozomal apare o rezistență încrucișată cu lincosamidele și cu grupul B a streptograminelor (rezistență MLS_B); prin inactivare enzimatică sau prin eflux macrolidic. Rezistența de tip MLS_B poate fi constitutivă sau generată. Rezistența poate fi codată la nivelul plasmidic sau cromozomial și poate fi transferată dacă este asociată cu plasmidele, cu transpozoni, elemente integrative și conjugative. În plus, plasticitatea genomică a *Mycoplasma* este îmbunătățită prin transferul orizontal al fragmentelor cromozomiale mari.

În plus față de proprietățile sale antimicrobiene, tulatromicina demonstrează acțiuni imuno-modulatoare și anti-inflamatorii în studii experimentale. La bovine și porcine celulele polimorfonucleare (PMN; neutrofile), tulatromicina promovează apoptoza (moartea programată a celulelor) și eliminarea celulelor apoptozice de macrofage. Acesta scade producția de mediatori pro-inflamatori leukotriene B₄ și CXCL-8 și induce producerea lipidei anti-inflamatorii și pentru vindecare lipoxin A₄.

La bovine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale subcutanată a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală, a fost caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă (C_{max}) la nivelul plasmei a fost de aproximativ 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$; această concentrație a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei (T_{max}). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidență certă a unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofage alveolare. Totuși, concentrațiile de tulatromicină *in vivo* la nivelul locului infecției în plămân nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime ale produsului au fost urmate de o ușoară descreștere la nivel sistemic cu o perioadă aparentă de înjumătățire la nivel plasmatic ($t_{1/2}$) de 90 de ore. Cuplarea cu proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 11 l/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea subcutanată la bovine a fost de aproximativ 90%.

La porcine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale intramusculară a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală, a fost de asemeni caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă (C_{max}) la nivelul plasmei a fost de aproximativ 0,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$; această concentrație a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei (T_{max}). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidență certă a unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofage alveolare. Totuși, concentrațiile de tulatromicină *in vivo* la nivelul locului infecției în plămân nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime ale produsului au fost urmate de o ușoară descreștere la nivel sistemic cu o perioadă aparentă de înjumătățire la nivel plasmatic ($t_{1/2}$) de 91 de ore. Cuplarea cu proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale

intravenoasă a fost de 13,2 l/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la porcine a fost de aproximativ 88%.

La ovine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei, atunci când este administrată ca doză intramusculară unică de 2,5 mg / kg greutate corporală, realizează concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de 1,19 $\mu\text{g} / \text{ml}$ la aproximativ 15 de minute (T_{max}) după administrare și a avut un timp de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) de 69,7 ore. Legarea de proteinele plasmatică a fost de aproximativ 60-75%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 31,7 l / kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la ovine a fost de 100%.

Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

Flacoanele de 500 ml nu trebuie utilizate la porcine și ovine.

**PROSPECT PENTRU
Draxxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine**

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIA

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIA

sau

Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. de Camprodón, s/nº
Finca La Riba
Vall de Bianya
Gerona 17813
SPANIA

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Draxxin 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porcine.
Tulatromicină

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

Tulatromicină	25 mg/ml
Monotioglicerol	5 mg/ml

Soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie.

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Tratamentul și metafilaxia bolilor respiratorii la suine determinate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae* *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* susceptibile la tulatromicină. Înainte de utilizarea produsului trebuie stabilită prezența bolii în efectiv. Produsul medicinal veterinar trebuie să fie utilizat doar dacă se așteaptă ca porcii să prezinte semne de boală în următoarele 2-3 zile.

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la antibioticele macrolide sau la oricare dintre excipienți.

6. REACȚII ADVERSE

Reacțiile patomorfologice la locul injectării (incluzând modificări reversibile cum ar fi: congestia, edem, fibroză și hemoragie) sunt prezente pentru aproximativ 30 zile după injectare.

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect vă rugăm să informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Porcine.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

O singură injecție intramusculară de 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/10 kg greutate corporală) la nivelul gâtului.

Pentru tratamentul porcinelor cu o greutate corporală mai mare de 40 kg se va diviza doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 4 ml într-un singur loc.

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Pentru orice boală respiratorie, se recomandă ca tratamentul animalelor să se efectueze în fazele timpurii ale bolii și să se evalueze răspunsul la tratament în termen de 48 de ore după injectarea produsului. Dacă semnele afecțiunilor respiratorii persistă sau se amplifică, sau apare o reșută, tratamentul trebuie schimbat, utilizând un alt antibiotic și continuat până când semnele clinice dispar.

Pentru a se asigura un dozaj corect, greutatea corporală trebuie determinată cât mai corect posibil pentru a se evita supradozarea. În cazul dozelor multiple ce presupun perforarea multiplă a dopului, se recomandă utilizarea unui ac aspirator sau a unei seringi multidoză pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc.

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Carne și organe: 13 zile.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

A nu se utiliza acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe etichetă după EXP.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Precauții speciale pentru fiecare specie țintă:

Poate apărea rezistența încrucișată cu alte macrolide. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu un mod de acțiune similar, cum ar fi alte macrolide sau lincosamide.

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Utilizarea produsului trebuie să se facă pe baza testelor de susceptibilitate a bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, terapia trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice locale (la nivel regional, la nivelul fermei) privind sensibilitatea bacteriei țintă.

Politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale ar trebui să fie luate în considerare atunci când este utilizat produsul. Utilizarea produsului cu abatere de la instrucțiunile date în RCP poate crește prevalența bacteriilor rezistente la tulatromicină și poate reduce eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptogramine din grupa B, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, tratamentul adecvat trebuie administrat fără întârziere.

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

Tulatromicina este iritantă pentru ochi. Dacă are loc contactul accidental al ochilor cu produsul, aceștia se vor spăla imediat cu apă curată.

Tulatromicina poate cauza sensibilitate în urma contactului cu pielea, rezultând de exemplu înroșirea pielii (eritem) și/sau dermatită. Dacă are loc contactul accidental al pielii cu produsul, se va spăla imediat pielea cu apă și săpun.

Se vor spăla mâinile după utilizare.

În caz de auto-injecție accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Dacă există suspiciunea unei reacții de hipersensibilitate în urma expunerii accidentale (recunoscută, de exemplu, prin mâncărimi, dificultăți de respirație, urticarie, umflare a feței, greață, vărsături) trebuie administrat tratament adecvat. Solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Gestație și lactație:

Studiile de laborator la șobolan și iepure nu au produs nici un efect evident de tip teratogenic, fetotoxic sau maternotoxic. Siguranța produsului medicinal veterinar, nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu/risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune:

Nu se cunosc.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi):

La porcii tineri ce cântăresc aproximativ 10 kg, după administrarea unei doze de trei până la de cinci ori mai mare decât doza terapeutică s-a observat apariția unor semne tranzitorii de disconfort determinate de disconfort la nivelul locului de administrare și care au inclus: emisiuni vocale excesive și agitație. De asemenea s-a observat șchiopătură când membrul posterior a fost utilizat pentru administrarea produsului.

Incompatibilități:

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

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale sau resturi menajere. Solicitați medicului veterinar sau farmacistului informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

Informații detaliate referitoare la acest produs medicinal veterinar sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ALTE INFORMAȚII

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 3 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 cupla cu 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 *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* cei mai frecvenți agenți patogeni de origine bacteriană asociați cu afecțiunile respiratorii la suine. Valori crescute ale CMI au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Institutul de standarde clinice și de laborator CLSI a stabilit valorile critice clinice pentru tulatromicină împotriva *P. multocida* și *B. bronchiseptica* de origine respiratorie porcină, ca $\leq 16 \mu\text{g} / \text{ml}$ susceptibile și $\geq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$ rezistente. Pentru *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie porcină, valorile critice sensibile sunt stabilite la $\leq 64 \mu\text{g} / \text{ml}$. CLSI a publicat, de asemenea, valorile critice clinice pentru tulatromicină pe baza unei metode de difuzie a discului (documentul CLSI VET08, ediția a 4-a, 2018). Nu sunt disponibile valorile critice clinice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST și nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea substanțelor antibacteriene împotriva speciilor veterinare de *Mycoplasma* și, prin urmare, nu au fost stabilite criteriile interpretative.

Rezistența la macrolide poate să apară prin mutații ale genelor care codează ARN-ul ribozomal bacterian (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 MLS_B); prin inactivare enzimatică sau prin eflux macrolidic. Rezistența de tip MLS_B poate fi constitutivă sau generată. Rezistența poate fi codată la nivelul plasmidic sau cromozomial și poate fi transferată dacă este asociată cu plasmidele, cu transpozonii, elemente integrative și conjugative. În plus, plasticitatea genomică a *Mycoplasma* este îmbunătățită prin transferul orizontal al fragmentelor cromozomiale mari.

În plus față de proprietățile sale antimicrobiene, tulatromicina demonstrează acțiuni imuno-modulatoare și anti-inflamatorii în studii experimentale. La porcine celulele polimorfonucleare (PMN; neutrofile), tulatromicina promovează apoptoza (moartea programată a celulelor) și eliminarea celulelor apoptotice de macrofage. Acesta scade producția de mediatori pro-inflamatori leukotrieni B4 și CXCL-8 și induce producerea lipidei anti-inflamatorii și pentru vindecare lipoxin A4.

La porcine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale intramusculară a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală, a fost de asemeni caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă (C_{max}) la nivelul

plasmei a fost de aproximativ 0,6 µg/ml; această concentrație a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei (T_{max}). Concentrațiile de tulatromicină în omogenatul pulmonar au fost considerabil mai mari decât cele de la nivel plasmatic. Există o evidență certă a unei acumulări substanțiale de tulatromicină în neutrofile și macrofage alveolare. Totuși, concentrațiile tulatromicinei *in vivo* la nivelul locului infecției în plămân nu sunt cunoscute. Concentrațiile maxime ale produsului au fost urmate de o ușoară descreștere la nivel sistemic cu o perioadă aparentă de înjumătățire la nivel plasmatic ($t_{1/2}$) de 91 de ore. Cuplarea cu proteinele plasmatică a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 13,2 L/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la porcine a fost de aproximativ 88%.

Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.